UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER TOULOUSE

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

ANNÉE 1973 N° 160

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEPATITE VIRALE CHEZ L'ENFANT

(Etude analytique de 200 cas observés en milieu hospitalier)

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine
Diplôme d'Etat

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1973

PAR

Paul BAT

Membres du Jury

MM. A. DALOUS — *Président*
P. ROCHICCIOLI — *Assesseurs*
J. L. RUMEAU — *Assesseurs*
J. GHISOLFI — *Assesseurs*

Imp LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1973

DOCTEUR PAUL BAT

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HEPATITE VIRALE CHEZ L'ENFANT

Imprimerie LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0056

Je dédie cette Thèse :

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Que ce modeste travail soit le témoignage de ma filiale reconnaissance.

A MON ONCLE, A MA TANTE

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A MA FEMME

Avec toute ma tendresse.

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

ET A LEURS ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

UNIV.
LEIDEN
SIBL.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Clinique Médicale Infantile,
Médecin des Hôpitaux.

Nous avons été très sensible à votre enseignement et à la compréhension que nous avons toujours trouvée auprès de vous.

Nous vous remercions de nous avoir fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences, Agrégé de Pédiatrie Génétique Médicale, Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger notre thèse.

Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. RUMEAU

Maître de Conférences, Agrégé d'Anatomie Pathologique, Biologiste des Hôpitaux.

Nous vous remercions de bien vouloir juger ce travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. GHISOLFI

Délégué dans les fonctions de Maître de Conférences, Agrégé non chargé de Service.

Vous avez largement participé à la préparation de cette thèse.

Vous nous avez montré, en toute occasion, votre dévouement, votre amabilité et votre sympathie.

Veuillez trouver l'expression de notre profonde gratitude.

PLAN

I. Introduction.

II. Délimitation du sujet.

III. Généralités.

- A. Historique.
- B. Virologie.
- C. Anatomie pathologique.
- D. Prophylaxie.

IV. Etude analytique de 200 observations.

- A. Etiologie.
- B. Tableaux cliniques et biologiques.

V. Revue générale des observations de la littérature.

VI. Commentaires.

I. INTRODUCTION

L'hépatite virale est actuellement l'une des affections les plus répandues dans le monde et sa fréquence est en augmentation constante tant en Europe qu'en Amérique depuis ces dernières années.

Hier, elle excitait la sagacité des cliniciens par les problèmes diagnostiques et pronostiques qu'elle posait. Aujourd'hui, elle est à l'origine de nombreuses études dans le domaine de la virologie et de l'immunologie et soulève des problèmes prophylactiques dans le domaine de l'hygiène.

Tous les auteurs s'accordent pour noter la très grande fréquence de cette affection chez l'enfant et l'adulte jeune. De janvier 1965 à juin 1972, plus de 200 cas d'hépatite virale ont été observés dans les Services de Médecine Infantile du C.H.R. Purpan à Toulouse. Deux cents de ces dossiers, parmi les plus documentés, ont servi de base à ce travail, et nous ont permis d'étudier ses particularités chez l'enfant, à propos de l'étiologie, de l'épidémiologie, ainsi que les aspects cliniques, biologiques et évolutifs.

II. DÉLIMITATION DU SUJET

Nous n'avons considéré dans cette étude que les hépatites qui ont débuté après l'âge de un an, pour éliminer les hépatites néo-natales et du nourrisson, qui posent des problèmes étiologiques, cliniques et évolutifs, très différents des formes du grand enfant.

Il est certain que nos observations ne correspondent pas exactement à l'hépatite virale de l'enfant envisagée dans son ensemble :

— d'une part, les malades atteints de cette affection, hospitalisés, ne représentent probablement pas plus de 10 % des formes déclarées;

— d'autre part, la proportion des formes sévères ou prolongées est plus importante en milieu hospitalier.

III. GÉNÉRALITÉS

A. Historique

Envisager l'historique de l'hépatite virale de l'enfant, c'est considérer le problème des formes de l'adulte. Ce n'est en effet qu'à travers ces formes de l'adulte que l'affection a été mieux connue.

L'histoire des hépatites à virus est celle des armées en campagne. Les conflits, anciens comme la guerre de Sécession, ou modernes telles les deux Grandes Guerres mondiales, la campagne de Corée ou la campagne d'Algérie, se sont accompagnés d'épidémies frappant toutes les armées. Les troupes ne sont pas seules atteintes et, dans la population civile, l'hépatite virale se présente souvent sous forme de cas sporadiques ou de petites épidémies dans les collectivités.

La nature infectieuse de ces ictères ne fut soupçonnée qu'après les travaux de Widal, Lemierre, Abrami, montrant que des germes divers et en particulier des salmonelles pouvaient déterminer des ictères par lésion du parenchyme hépatique.

En 1914, la découverte par Inada et Ido de la spirochétose ictéro-hémorragique pose le problème des hépatites infectieuses. A la même époque, Da Costa et Troisier réunissent sous le nom de « troisième ictère » d'autres ictères épidémiques pour lesquels on s'étonnait de ne pouvoir mettre en évidence de contagion inter-humaine.

En 1918, Garnier et Reilly observent plusieurs cas d'atrophie jaune se plaçant en dehors du cadre de la leptospirose ictérigène et ils opposent à cette occasion l'hépatonéphrite de l'ictère grave spirochétosique à l'atrophie jaune aiguë du foie de Rokitansky-Frerichs.

En 1920, enfin, Chabrol et Dumont, à l'occasion d'une petite épidémie familiale, aboutissent à la conclusion que certaines hépatites infectieuses constituent une affection autonome à germes non identifiés encore, probablement d'origine virale.

L'étape décisive fut franchie en 1939 et 1945 par la mise en évidence de deux grands types d'hépatites à virus : l'hépatite infectieuse et l'hépatite d'inoculation :

— La maladie appelée hépatite infectieuse ou à virus A a pour origine un ou plusieurs types de virus présents dans les selles et pénétrant dans l'organisme par voie orale : elle évolue le plus souvent sur le mode épidémique.

— L'autre, appelée hépatite sérique ou à virus B, est provoquée par l'introduction accidentelle, par voie parentérale, d'un virus présent dans le sang.

Toutes deux ont, l'incubation mise à part, la même symptomatologie traduisant les mêmes lésions hépatiques.

B. Virologie

Les travaux virologiques actuels doivent leurs progrès à l'utilisation des cultures cellulaires. Le travail le plus important est celui effectué par Righstel, Mc Lean et Taylor, puisqu'il a conduit à admettre la multiplication des virus de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique sur des cellules humaines, soit cancéreuses en lignée continue, soit normales en primo-cultures. La multiplication des virus a pu être obtenue à partir du sang, des selles et d'urines de malades atteints d'hépatites A ou B et de volontaires inoculés. L'inoculation à des volontaires soit des produits avec lesquels avaient été réalisées les cultures, soit des liquides de cultures cellulaires après plusieurs passages, a permis d'obtenir des hépatites ictérigènes typiques, des hépatites anictériques, des formes frustes et des formes inapparentes. La présence d'anticorps neutralisants à des titres significatifs est constatée en général à partir du 35e ou mieux du 50e jour, parfois plus tard si la virémie est prolongée.

Rien ne permettait de différencier sur le plan virologique les virus qui provoquent l'hépatite infectieuse des virus de l'hépatite sérique.

En 1964, Krugman, Giles et Hammond ont montré, qu'au cours des épidémies d'hépatites infectieuses, on pouvait mettre en évidence deux grandes formes cliniques :

— l'une, qui représente l'hépatite infectieuse classique à virus A (IH) ;

— l'autre, qui ressemble d'une manière très étroite à l'hépatite d'inoculation, c'est-à-dire à celle dite à virus B — (virus SH).

En fait, cette opposition entre les deux virus était trop schématique et on a fini par s'apercevoir que la virose A pouvait être transmise par transfusion, alors que la virose B pouvait l'être par voie ano-rectale.

Enfin, c'est en 1967 que se situe le tournant dans l'histoire de l'hépatite virale avec la découverte, par Blumberg et coll., de l'antigène Australia (HAA : Hepatitis Associated

Antigen). Quelles que soient les controverses qui subsistent quant à sa spécificité vis-à-vis des deux types de virus et quant à sa nature même (virus de l'hépatite B proprement dit ou fragment du virus ?), son pouvoir pathogène est indiscutablement établi : l'immunofluorescence permet de le localiser au contact des noyaux des hépatocytes et la transfusion de sang « Au + » est presque toujours suivie du développement d'une hépatite.

Plus récemment encore, c'est la découverte à Milan, par Delprete, d'un nouvel antigène lié au virus de l'hépatite épidémique (EHAA). Malheureusement, la détection de cet antigène nécessite des précautions techniques très importantes et n'est encore que du domaine de la recherche.

A la lumière de ces travaux récents, Prince, Krugman et Silvermann, Roy, Cozzeto [102], proposent une nouvelle classification des hépatites virales. Celle-ci dépend, d'une part, de la présence de l'antigène australien dans le sérum des malades et, d'autre part, de la connaissance de la période d'incubation (en l'absence de cet antigène).

Ces auteurs distinguent ainsi deux types d'hépatite virale :

1) Une forme à courte incubation : MS - 1, analogue à l'hépatite infectieuse classique. Dans cette forme, la recherche de l'antigène australien est constamment négative.

- La période d'incubation varie de 30 à 38 jours et apparaissent alors les stigmates biologiques, caractérisés par l'élévation du taux sérique des transaminases, l'hyperbilirubinémie, et la positivité du test au thymol.

- L'évolution, en général rapide, voit les perturbations biologiques revenir à la normale en 10 à 24 jours.

- Le ou les virus, responsables de cette forme MS - 1 à courte incubation, n'ont, jusqu'à présent, jamais été identifiés. Cependant de nombreux virus ont été incriminés : lipovirus, myxovirus, hémovirus, entérovirus. Ailleurs, Herpes simplex, coxsakie A, adénovirus ont été retrouvés assez fréquemment chez les malades atteints d'hépatite infectieuse.

2) Une forme à longue incubation: MS - 2, dans laquelle la recherche de l'antigène australien est presque toujours positive :

a) Si la contamination se fait par voie parentérale, la période d'incubation varie de 35 à 75 jours.

Ces auteurs ont montré que :

— vers le 35e jour, on peut mettre en évidence l'antigène australien dans le sérum;

— puis au 55e jour, ils notaient l'élévation du taux des transaminases;

— tandis que l'hyperbilirubinémie survenait vers le 75e jour;

— enfin, le test au thymol n'est pas perturbé.

L'évolution est marquée par la persistance d'un taux élevé des transaminases pendant quatre semaines environ.

L'antigène australien peut, tantôt disparaître, ou bien persister indéfiniment.

Cette forme semble plus grave que l'hépatite infectieuse.

b) Si la contamination se fait par voie orale, la dose requise doit être 50 fois supérieure, et la période d'incubation est de 70 à 130 jours.

En résumé, l'hépatite à courte incubation (MS - 1), qui correspond à la classique hépatite virale infectieuse, est causée par un agent non encore identifié, tandis que l'hépatite à longue incubation (MS - 2), acquise par voie parentérale et parfois par voie orale, est caractérisée par l'apparition de l'antigène Australia (HAA).

C. Anatomie pathologique des hépatites virales

I. *Lésions élémentaires des hépatites virales*

1) *Les altérations parenchymateuses dégénératives et nécrotiques :*

La lésion fondamentale est une clarification cellulaire diffuse des hépatocytes à prédominance centro-lobulaire (Albot). Lésion précoce et réversible où la cellule garde une certaine valeur fonctionnelle.

Plus tardivement, ou même d'emblée, et cela d'autant plus facilement que l'atteinte aura été importante, cette clarification peut évoluer vers une nécrose acidophile. Cette lésion est définitive et de son étendue vont dépendre, en grande partie, l'évolution ultérieure et le pronostic de l'affection.

La nécrose autolytique, qui voit les structures nucléaires et cytoplasmiques se lyser totalement, ne s'observe que dans les cas aigus ou suraigus.

La stéatose est exceptionnellement rencontrée au cours des hépatites virales aiguës ou suraiguës.

Modifications spécifiques :

De très nombreux auteurs ont pu mettre en évidence, soit au cours des hépatites infectieuses, soit au cours des hépatites d'inoculation, des particules d'allure virale. Bearcroft a constaté, sur des ponctions-biopsies de foie de sujets atteints d'hépatite infectieuse :

- une augmentation du volume du nucléole;
- l'apparition dans le cytoplasme de matériel basophile contenant des ribonucléoprotéines, mais pas de DNA.

La microscopie électronique a permis de mieux étudier ces particules :

- de forme sphérique ou polyédrique, elles peuvent se grouper en amas ou en rosette de 76 à 103 millimicrons de diamètre;
- Bearcroft admet que les granules et les rosettes correspondent à une ribonucléoprotéine nouvellement formée qui représente le matériel génétique du virus de l'hépatite infectieuse.

2) *Les modifications parenchymateuses régénératrices :*

La régénération hépatique, phénomène fréquent au cours des hépatites virales, se fait le plus souvent d'une façon directe par multiplication d'hépatocytes différenciés qui se distinguent par leur petite taille et leur basophilie intense, aboutissant en règle à la restitutio ad integrum des travées hépatiques.

3) *Les altérations mésenchymateuses :*

Elles se caractérisent par la prolifération et la mobilisation des cellules de Kupffer.

L'infiltration cellulaire inflammatoire prédomine nettement au niveau des espaces portes et à leur voisinage : nombreuses cellules mononucléées, lymphocytes, plasmocytes, histiocytes.

4) *Les lésions biliaires :*

Les signes de stase biliaire intra-hépatique sont souvent peu marqués.

II. *Les formes anatomo-cliniques*

1) *L'hépatite bénigne :*

Il s'agit de la majorité des cas : lorsque la nécrose est isolée, banale, ne modifiant pas l'architecture lobulaire. Parallèlement à cette nécrose, on observe une régénération intense des hépatocytes.

Les lésions parenchymateuses sont essentiellement des lésions inflammatoires avec œdème prédominant au niveau des espaces portes mais aussi au niveau des sinusoïdes et des veinules centrales :

- Espace porte avec importante infiltration de cellules inflammatoires polymorphes (histiocytes, lymphocytes, monocytes) et quelques canaux biliaires.
- Sinusoïdes dont les cellules de Kupffer sont augmentées en nombre et en volume.
- Région centro-lobulaire congestive dont le tissu conjonctif est hyperplasié autour d'une veinule dilatée.

L'évolution se fait vers la restitutio ad integrum, la régénération s'intensifie dans un tissu dont l'architecture n'est que peu modifiée, les macrophages phagocytant les débris cellulaires, tandis que les phénomènes inflammatoires régressent (la portite peut persister plus longtemps).

2) *Les hépatites graves :*

Au cours de l'hépatite fulminante, ictère grave de Rokitansky-Frerichs, la nécrose est massive, très étendue, entraînant la modification de l'architecture hépatique, le foie est en état d'atrophie aiguë.

A un degré moindre : c'est l'hépatite subaiguë, malgré les essais d'une régénération plutôt exubérante, le vide laissé par la nécrose est comblé par un tissu granulomateux inflammatoire, point d'appel à la sclérose. La réaction kupffférienne est nette, le granulome portal est très développé. On note une hyperplasie de la charpente réticulienne et une prolifération de toutes les cellules inflammatoires.

Ces lésions anatomiques évoluant lentement rendent le pronostic difficile :

- soit favorablement avec guérison,
- soit défavorablement vers la cirrhose.

3) *L'évolution vers la sclérose et la cirrhose :*

Qu'elle soit secondaire au granulome portal, à la nécrose, ou qu'elle soit de nature péricholangitique, la sclérose peut être la conséquence de toute hépatite :

— sous forme de petites cicatrices étoilées banales et sans conséquence;

— sous forme d'une sclérose d'évolution variable :
  - tantôt stationnaire, sans modification fonctionnelle du parenchyme;
  - ailleurs, pouvant évoluer vers la cirrhose : c'est alors une sclérose active qui, associée à une régénération anarchique, provoque des modifications vasculaires et architecturales et de nouveaux foyers de nécrose. Ainsi se crée un véritable cercle vicieux où s'associent des phénomènes dégénératifs, prolifératifs et cicatriciels.

    La cirrhose, ainsi constituée, est définie par l'association de trois critères :
    * atteinte cellulaire,
    * atteinte mésenchymateuse qui bouleverse l'architecture des lobules,
    * nodules de régénération.

4) Enfin, entre ces formes extrêmes, tous les stades intermédiaires peuvent se voir (formes prolongées, formes cholestatiques ...).

D. Prophylaxie

Le contrôle de l'hépatite virale reste un des principaux problèmes que la médecine préventive doit encore résoudre.

I. *Pour l'hépatite infectieuse*

La prophylaxie est identique à celle qui est destinée à lutter contre l'infection éberthienne, c'est-à-dire :

— isolement au moins un mois;

— désinfection des boissons, des fèces et des urines, du linge ...;

— suppression des aliments crus;

— lavage soigneux des mains.

En réalité, cette prophylaxie, tout en étant classique, est des plus illusoires dans la mesure même de l'ignorance que nous avons vis-à-vis du germe, d'autant plus que le virus peut être transmis par quelqu'un qui n'a jamais eu d'ictère, ou par un sujet complètement rétabli de son hépatite, mais qui garde une virémie. Enfin, il est probable qu'il existe avant, pendant et après l'atteinte hépatique des porteurs de germes hébergés dans l'intestin.

II. *Pour l'hépatite d'inoculation*

Le problème prophylactique se superpose exactement à celui de la sélection idéale des donneurs de sang :

- Elimination systématique de ceux qui ont présenté un ictère viral dans les années précédentes ou qui viennent d'être en contact avec un malade atteint de l'hépatite.

- Mais il restait le problème des formes anictériques et des porteurs sains; la découverte de l'antigène australien a fourni des moyens de prévention très efficaces pour la prophylaxie de l'hépatite de type B, en éliminant les flacons de sang contenant cet antigène.

- Par ailleurs, on s'est aperçu que certains peuvent rester porteurs de l'antigène australien pendant des années, sinon toute la vie. Ils peuvent n'avoir aucun signe anatomique d'atteinte hépatique. Cependant, certains d'entre eux ne sont pas tout à fait des porteurs sains et ont, de temps en temps, un pic de transaminases élevé. D'autres, enfin, ont la même antigénie persistante, mais sont atteints d'hépatites actives dont la ponction-biopsie donne la preuve.

- Les mesures prophylactiques concernant l'ictère de la seringue sont maintenant classiques: nécessité de seringues et d'aiguilles individuelles en milieu hospitalier et au cours des vaccinations collectives, stérilisation du matériel par l'autoclave.

- L'application de ces mesures a réduit considérablement l'incidence de l'ictère de type B.

III. *La prévention des hépatites virales par la gamma-globuline*

Elle a suscité de très nombreux travaux, dont on peut tirer les conclusions suivantes :

- Pour la virose A, on pense que la gamma-globuline injectée systématiquement aux sujets exposés (à la dose de 0,02 g/kg), les immunise contre la maladie.

La durée de la protection n'est pas exactement connue : elle pourrait s'étendre sur trois mois après une injection unique, mais, passé ce délai, on a souvent constaté une recrudescence des cas cliniques; il faudrait donc renouveler avec un certain rythme ces injections plus ou moins protectrices.

- Pour la virose B, l'activité de la gamma-globuline est controversée.

L'avenir serait l'utilisation de globulines spécifiques anti-Australia :

— Soulier injecte chez 7 volontaires, un sérum chauffé contenant de l'antigène Australia et voit apparaître, chez tous, des anticorps anti-Australia. Un seul fait une hépatite subictérique.

— Krugman injecte, chez 10 enfants attardés, du sérum chauffé contenant l'antigène Australia, puis leur inocule l'antigène Australia non chauffé : 5 seulement font une hépatite subclinique d'évolution rapidement favorable. Chez 4 autres enfants, l'injection d'antigène Australia est renouvelée avant l'inoculation de l'antigène Australia non chauffé : aucun ne fait d'hépatite.

Enfin, seule l'identification du ou des virus responsables de l'hépatite virale permettra la préparation d'un vaccin, et pourra ainsi résoudre le problème de la prophylaxie de cette maladie infectieuse si répandue.

IV. ETUDE ANALYTIQUE DE 200 OBSERVATIONS

A propos de 200 cas d'hépatite virale hospitalisés dans le Service de Médecine Infantile, nous allons étudier les particularités étiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de la maladie chez l'enfant.

A. Etiologie :

— Fréquence.
— Age.
— Sexe.
— Fréquence saisonnière.
— Epidémiologie.

B. Tableaux cliniques et biologiques :

I. Hépatites virales bénignes :

- clinique,
- biologie,
- évolution.

II. Hépatites virales prolongées et chroniques.

III. Cirrhoses post-hépatitiques.

IV. Hépatites virales graves.

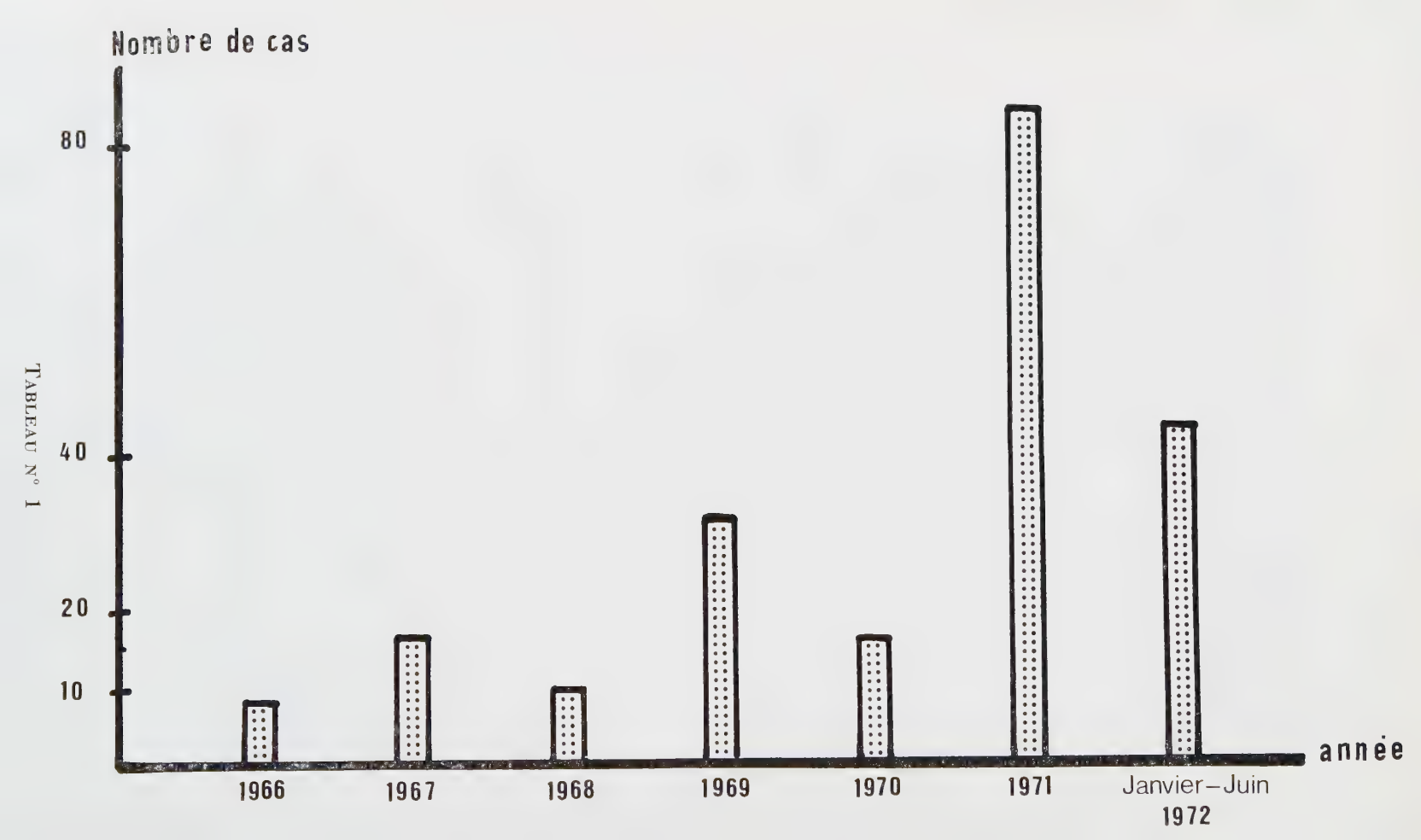
Nombre de cas
80
40
20
10
année
1966
1967
1968
1969
1970
1971
Janvier–Juin
1972

TABLEAU N° 1

A. Etiologie

Un certain nombre de données étiologiques ressortent de l'étude de nos observations :

1) *Fréquence :*

Il est actuellement reconnu que la fréquence de l'hépatite virale est en nette augmentation dans le monde entier. Classée aux Etats-Unis au cinquième rang des maladies contagieuses, elle constitue un problème majeur de santé publique.

Nos chiffres traduisent bien cette donnée. Depuis l'année 1971 en particulier, nous avons observé une montée très nette des cas hospitalisés (tableau 1). Ceci ne correspond pas à une augmentation du nombre d'enfants hospitalisés dans le Service.

2) *Age :*

Nous n'avons pas trouvé de variations très significatives de la fréquence des hépatites virales en fonction de l'âge (tableau 2).

Cette affection semble cependant moins souvent rencontrée avant 3 ans (âge pré-scolaire). La maladie s'observe principalement de 4 à 15 ans, surtout pendant la période scolaire. L'année la plus fournie étant la 6-7e année.

Après, la diminution de fréquence est probablement expliquée par le fait qu'après 10 ou 11 ans, les médecins traitants hospitalisent moins souvent les enfants pour hépatite virale.

3) *Sexe :*

Il existe une certaine prédominance des garçons par rapport aux filles.

Dans notre série, les garçons sont un peu plus souvent atteints (116 cas) que les filles (88 cas).

4) *Fréquence saisonnière :*

La prédominance de la maladie pendant la saison froide est un fait classique mais mal expliqué. Nous n'avons pas retrouvé cette notion, mais de manière très nette, deux pics de fréquence se détachent en mars, avril, mai, juin, puis en octobre, novembre.

La fréquence de l'affection reste faible en été (juillet, août, septembre) (tableau 3).

Tableau n° 2

Nombre de cas
25
20
15
10
5
Groupes d'age
1 - 2 ans
2 - 3 ans
3 - 4 ans
4 - 5 ans
5 - 6 ans
6 - 7 ans
7 8 ans
8 - 9 ans
9 - 10 ans
10 - 11 ans
11 - 12 ans
12 - 13 ans
13 - 14 ans
14 - 15 ans

Tableau n° 3

Fréquence saisonnière
Nombre de cas
28
24
20
16
12
8
4
mois
Janvier
Février
Mars
Avril
Mai
Juin
Juillet
Août
Septembre
Octobre
Novembre
Décembre

5) *Epidémiologie :*

Maladie infectieuse, contagieuse, l'hépatite virale évolue tantôt par petites épidémies, tantôt par foyers endémiques.

a) Sur des bases purement épidémiologiques et à partir des observations humaines de la maladie spontanée ou artificiellement transmise à des volontaires, deux types de virus peuvent être distingués :

1. Virus I.H., virus de l'hépatite infectieuse - Virus A.

Sa période d'incubation est de 15 jours à 40 jours, avec une moyenne de 30 jours. Le virus est présent dans les selles des sujets infectés. Il est présent dans le sang à la période d'incubation et à la phase aiguë, mais la persistance de la virémie est moins longue, quelques jours ou quelques mois (8 mois maximum dans un cas). L'immunité apparaît de façon homologue contre ce virus. Il est généralement admis que le virus, d'une grande résistance, est très répandu dans la nature, que l'homme en est l'unique réservoir, que sa transmission se fait par les selles et que sa propagation obéit aux lois des maladies à transmission fécale ou hydrique. Mais la transmission peut être également parentérale.

2. Virus S.H.: virus de l'hépatite sérique ou d'inoculation - Virus B.

L'incubation est beaucoup plus longue : 60 à 160 jours. Sa transmission se fait par voie parentérale, mais il peut être pathogène par voie digestive.

Classiquement, le virus B n'est pas excrété par les fèces et sa virémie est très longue, pouvant atteindre plusieurs années (plus de 5 ans).

b) Cette distinction artificielle, fondée sur des caractères de transmissibilité, semble de plus en plus discutée. A la suite des travaux modernes de virologie et d'immunologie, la découverte de l'antigène australien par Blumberg, on admet que ces hépatites virales sont dues à un même type de virus qui donne (Prince, Krugman et Silverman, Roy, Cozetto) :

- soit une maladie à transmission épidémique à incubation courte (MS - 1). La recherche d'antigène australien est

souvent négative;

- soit une maladie à transmission sérique, à longue incubation (MS - 2), où la recherche de l'antigène australien est presque toujours positive.

c) Nous n'avons pu effectuer une analyse épidémiologique valable. Pour la plupart des dossiers, en effet, la longueur de la durée d'incubation, le contexte épidémiologique, n'ont pas été définis.

La recherche de l'antigène australien n'a été faite que dans 43 cas (un seul examen par enfant, généralement entre le deuxième et le quatrième jour de la phase ictérique). Cette recherche n'a été positive que dans 6 observations. Il nous est donc impossible de proposer pour nos malades une classification basée sur les hypothèses de Prince et Krugman et Silverman, Roy, Cozetto.

d) Nous avons pu retrouver, cependant, un certain nombre de données épidémiologiques classiques :

- L'état endémique actuel est évident. Dans la plupart des cas, nous avons pu montrer que ces enfants avaient été en contact avec un ou plusieurs sujets atteints d'hépatite virale.

- L'importance de la promiscuité dans les collectivités d'enfants est mise en relief par la fréquence des contaminations dans le cadre scolaire ou familial.

Le rôle de la contamination scolaire est évident :

— d'une part, il y a une nette augmentation des cas à l'âge scolaire (tableau 2) ;

— d'autre part, l'atteinte d'un seul enfant dans une école est exceptionnelle (habituellement petits foyers de trois à cinq enfants, rarement davantage).

Cette donnée est encore plus nette dans les internats et plus particulièrement dans les maisons d'enfants retardés mentaux.

- La contamination familiale est aussi un facteur épidémiologique important. Pour vingt-neuf de ces enfants, nous avons pu mettre en évidence un foyer familial (parents et fratrie).

- La possibilité d'une inoculation sérique n'a été envisagée que pour deux observations (enfants polytransfusés). Dans les deux cas, la recherche de l'antigène australien a été négative.

B. Tableaux cliniques et biologiques

L'étude clinique et biologique de nos observations nous a conduit à distinguer quatre groupes évolutifs :

1. Les hépatites vïrales bénignes : qui ont toutes guéri sur le plan clinique et biologique en moins de trois mois :

— 172 observations.

2. Les hépatites prolongées : plus de trois mois d'évolution clinique et biologique, ou chroniques : plus de un an d'évolution :

— 24 observations.

3. Les cirrhoses post-hépatitiques :

— 1 observation.

4. Les hépatites virales graves :

— 3 observations.

A propos de chacun de ces quatre groupes, nous étudierons successivement les particularités, clinique, biologique et évolutive.

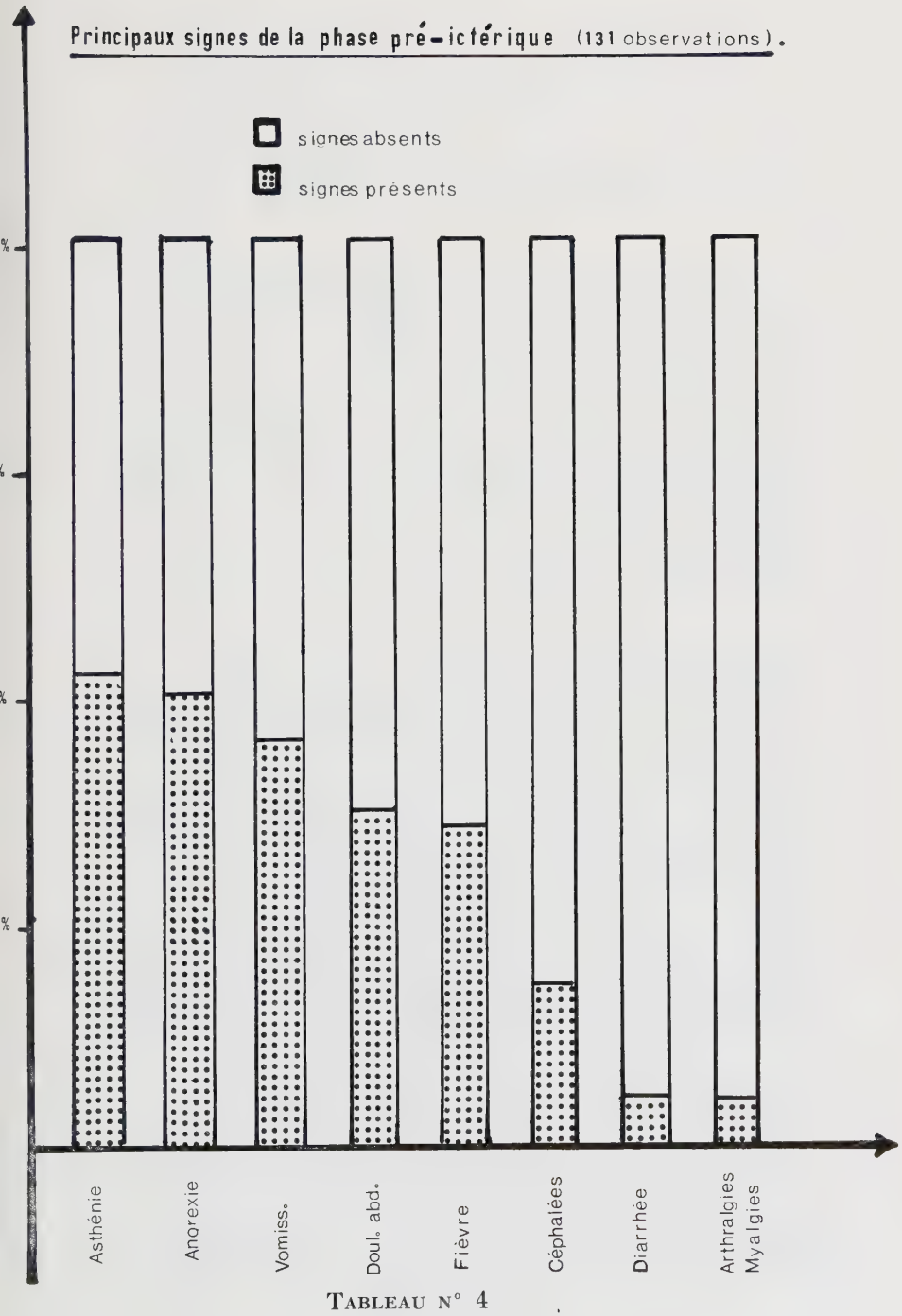
Principaux signes de la phase pré-ictérique (131 observations).
signes absents
signes présents
%
%
%
%
Asthénie
Anorexie
Vomiss.
Doul. abd.
Fièvre
Céphalées
Diarrhée
Arthralgies
Myalgies

TABLEAU N° 4

I. Les hépatites virales bénignes

Nous avons observé 172 cas d'hépatite virale bénigne.

1) *Données cliniques*

a) *Phase d'invasion (ou syndrome pré-ictérique).*

La durée de cette phase pré-ictérique a été très difficile à évaluer. Elle n'a pu être appréciée avec une assez grande précision que pour 107 enfants.

Cette période a duré de 2 à 5 jours pour 38 malades, et entre 5 à 10 jours pour 49 enfants.

Dans 20 cas, le syndrome pré-ictérique a évolué pendant plus de 10 jours (10 à 15 jours).

Les signes de cette phase d'invasion n'ont pu être analysés dans toutes les observations. Dans 41 cas, nous manquons de renseignements nous permettant de préciser la symptomatologie de cette période de début (dossier incomplet, mal documenté, ou absence de signes cliniques nettement individualisés). Par ailleurs, il est très rare de voir des enfants hospitalisés dès ce stade de début de la maladie.

Dans la plupart des cas, ces signes doivent donc être retrouvés par l'interrogatoire des parents, ce qui enlève une certaine objectivité à notre étude. Pour cette même raison, nous avons pu analyser les signes généraux ou fonctionnels, mais rarement les signes physiques.

La sémiologie de cette période pré-ictérique est donc connue pour 131 malades (tableau 4).

Les signes que nous avons le plus souvent relevés sont :

— Les troubles généraux :

- l'asthénie a été notée dans 71 cas, soit 55 % des observations;

- l'anorexie est présente dans 67 cas, soit 52 % ;

- l'hyperthermie : 47 cas, soit 36 %.

— Les troubles digestifs :

- les vomissements sont fréquents, 57 cas, soit 45 % ;

- les douleurs abdominales ont été observées dans 49 cas, soit 38 %.

Les autres signes sont plus rarement rencontrés :

L'existence d'une céphalée est signalée dans 23 observations (18 %) et une diarrhée dans 8 cas (6,2 %). La constipation est plus rare (3 cas). L'existence d'arthralgies ou de myalgies est notée dans six dossiers (4,6 %). Des manifestations cutanées, à type de rash, d'urticaire, ont été observées chez 3 enfants. Quant à la triade de Caroli (céphalées, douleurs arthro-musculaires, urticaire), on sait qu'elle n'est qu'exceptionnellement rencontrée, aussi bien chez l'enfant, que chez l'adulte jeune; si nous avons fréquemment retrouvé ces trois éléments, nous n'avons jamais décelé cette triade au complet.

Enfin il est intéressant de noter que, dans plus de la moitié des cas, nous n'avons pas retrouvé le tableau classique de l'ictère infectieux à la phase pré-ictérique: malaise général, syndrome infectieux, troubles digestifs.

Les débuts atypiques sont assez fréquents et posent parfois de difficiles problèmes de diagnostic :

— Les douleurs abdominales dominent le tableau clinique dans 8 observations et font évoquer un syndrome péritonéal aigu dans 4 cas et 3 fois un syndrome appendiculaire. Un seul de ces enfants a cependant été opéré.

— Quelques cas exceptionnels par leur manifestation clinique de début n'ont fait leur preuve étiologique qu'à la phase ictérique : pneumopathie aiguë (3 cas), péricardite (1 cas), syndrome d'hypertension intracrânienne (1 cas).

L'examen clinique, quand nous avons pu le pratiquer dès ce stade de la maladie (45 observations), ne nous a apporté que peu de renseignements :

— Nous n'avons jamais noté d'hépato-splénomégalie.

— Par contre, l'oligurie, la couleur foncée des urines a été fréquemment notée dans les 48 heures précédant

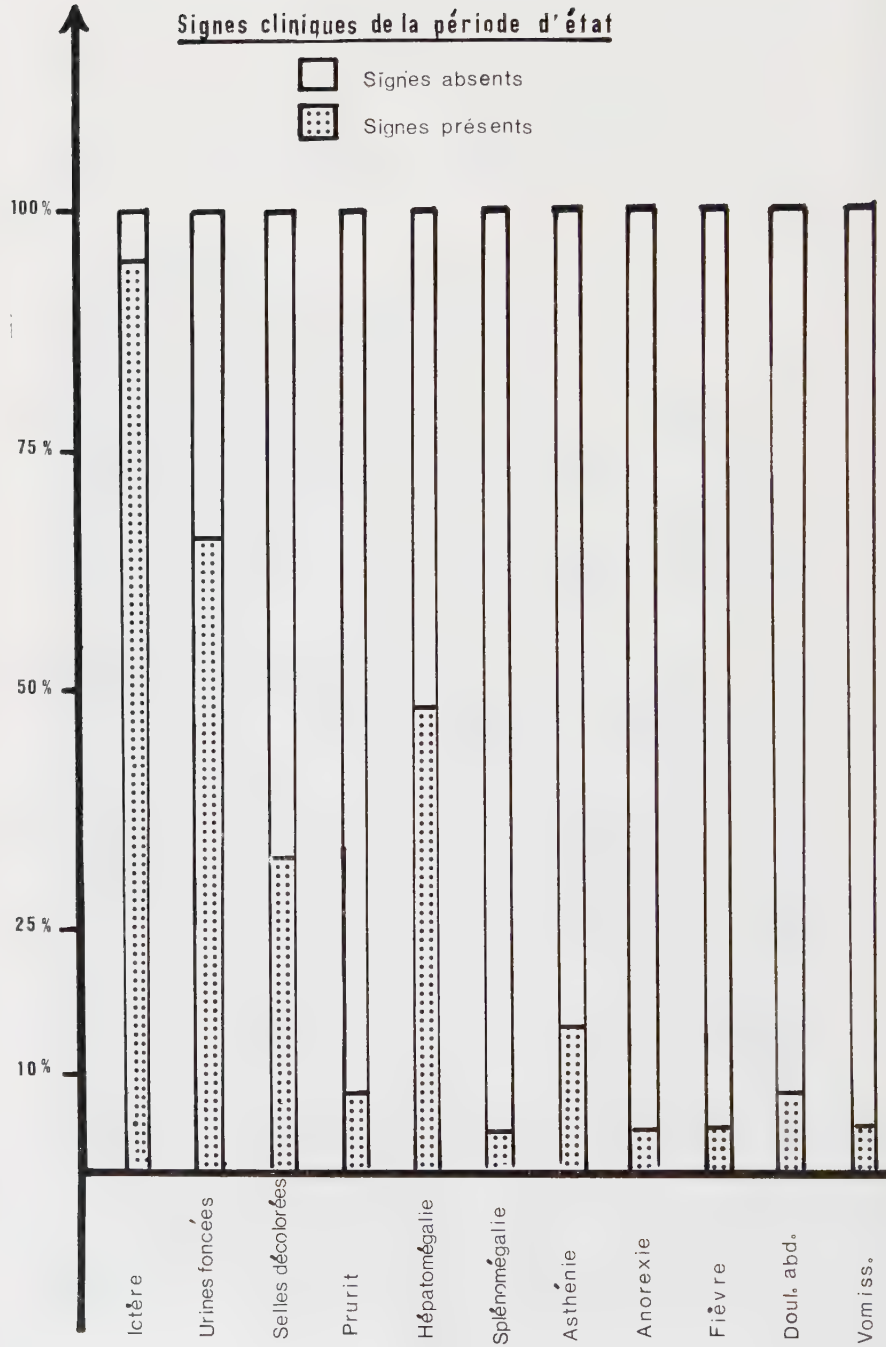
Signes cliniques de la période d'état
Signes absents
Signes présents
100 %
75 %
50 %
25 %
10 %
Ictère
Urines foncées
Selles décolorées
Prurit
Hépatomégalie
Splénomégalie
Asthénie
Anorexie
Fièvre
Doul. abd.
Vomiss.

TABLEAU N° 5

l'apparition de l'ictère.

b) *La période d'état (ictérique)* (tableau 5).

L'analyse des signes cliniques est ici basée sur l'étude de 172 observations.

La symptomatologie se résume à un ictère cutanéo-muqueux :

- L'ictère :

— est un signe pratiquement constant; il n'est absent que dans 8 cas;

— d'intensité variable; chez 49 enfants, la jaunisse est peu marquée. Pour 110 malades, l'ictère est franc, cutanéo-muqueux. Enfin, chez 4 malades, il est intense, de type nettement cholestatique.

- Les urines ont été trouvées foncées et rares dans 113 cas.

- Les selles sont plus rarement décolorées (57 cas).

A ce stade, les signes généraux se sont habituellement atténués :

- L'asthénie, signe le plus fréquent à la phase pré-ictérique (55 % des observations), n'est retrouvée que chez 26 malades, soit 15 %, après cinq à six jours d'évolution de la phase ictérique.

- Une anorexie marquée, une hyperthermie ne sont notées que dans 7 cas.

Les troubles fonctionnels dominent rarement le tableau clinique :

- douleurs abdominales (14 enfants);

- constipation (2 malades);

- un prurit est observé chez 12 enfants.

L'examen physique permet de retrouver une hépato-mégalie chez 83 malades (48 % des observations). Cette augmentation du volume du foie est :

- minime chez 26 malades;

- de moyenne importance (débord de 2 à 3 cm du rebord costal) dans 45 cas;

- majeure (débord de plus de 4 cm du rebord costal) dans 12 cas.

Une splénomégalie est rarement observée : elle n'a été notée que dans 7 observations.

Il est très rare de noter d'autres anomalies somatiques :
- bradycardie : 2 cas;
- pneumopathie : 1 cas.

2) *Données biologiques*

Le bilan biologique apporte la confirmation du diagnostic et permet de suivre l'évolution.

Classiquement, à la phase pré-ictérique :

L'atteinte cellulaire hépatique précède de quelques jours l'ictère et elle précède les modifications des réactions inflammatoires.

Dans le sang :

A ce stade, le déficit des facteurs du complexe prothrombinique est constant : notamment le taux du facteur VII est le plus bas, le facteur II peut être également abaissé, enfin le facteur V est normal.

Il est important de faire procéder, 48 heures avant cet examen, à l'injection de 10 mg de vitamine K_1, afin d'éliminer le rôle possible d'une rétention biliaire et son incidence sur une malabsorption de la vitamine K.

Dans ces conditions, le déficit précoce permet d'affirmer l'atteinte cellulaire hépatique, le plus souvent suffisamment modérée pour ne pas retentir sur le temps de Quick-standard.

L'évolution des transaminases sériques apparaît sensiblement de façon synchrone. Leur taux est souvent élevé, supérieur à 1 000 unités.

Dans les urines :

L'oligurie est constante pendant toute la période aiguë de la maladie; les urines sont souvent déjà riches en sels et en pigments biliaires avant que l'ictère ne soit cliniquement franc.

Malheureusement, dans nos observations, très peu d'explorations biologiques ont été faites dans la phase pré-ictérique. Dans les rares cas où ces tests ont été pratiqués, nous avons retrouvé les anomalies classiques, en particulier l'élévation franche du taux des transaminases sériques.

A la phase ictérique :

Pour la plupart des malades (92 %), nous disposons de résultats biologiques homogènes, permettant une bonne

étude comparative. Tous ces enfants ont eu le même type d'exploration biologique, effectuée dans les mêmes conditions techniques, dans les quatre premiers jours qui succèdent à l'apparition de l'ictère.

a) L'hémogramme ne montre pas de modifications importantes :

La numération des hématies est habituellement normale. Nous n'avons décelé l'existence d'une anémie (chiffre des globules rouges inférieur à 4 millions/mm^3 et moins de 10 g % d'hémoglobine) que chez 18 malades.

Il est très rare d'observer une hyperleucocytose : le chiffre des globules blancs est trouvé supérieur à 15 000/mm^3 dans 4 observations.

Le plus souvent, la numération leucocytaire donne des résultats normaux ou subnormaux : entre 5 000 et 15 000 globules blancs par mm^3 pour 122 malades.

Une leucopénie nette (moins de 5 000 globules blancs par mm^3) est notée chez 25 enfants.

La formule leucocytaire est normale dans la majorité des cas (89 observations) :

— une polynucléose nette est observée chez 3 malades;

— une augmentation remarquable des lymphocytes et monocytes n'est décelée que chez 42 enfants.

b) Le syndrome de cytolyse :

Les tests de cytolyse sont les plus intéressants car ils constituent les plus fidèles éléments du diagnostic biologique comme les plus sûrs témoins des modalités évolutives.

Nous avons choisi comme témoins de cytolyse hépatique, les dosages des transaminases glutaminopyruvique et oxaloacétique, plus rarement de la sidérémie.

Pour le dosage des transaminases, nous avons utilisé une méthode colorimétrique automatisée (appareil Technicon) et nos résultats sont exprimés en unités internationales.

Valeurs normales : SGOT : 41 U.I. + 1,5.
SGPT : 24 U.I. + 19.

Pour la sidérémie, les valeurs normales vont de 70 à 100/g % ml.

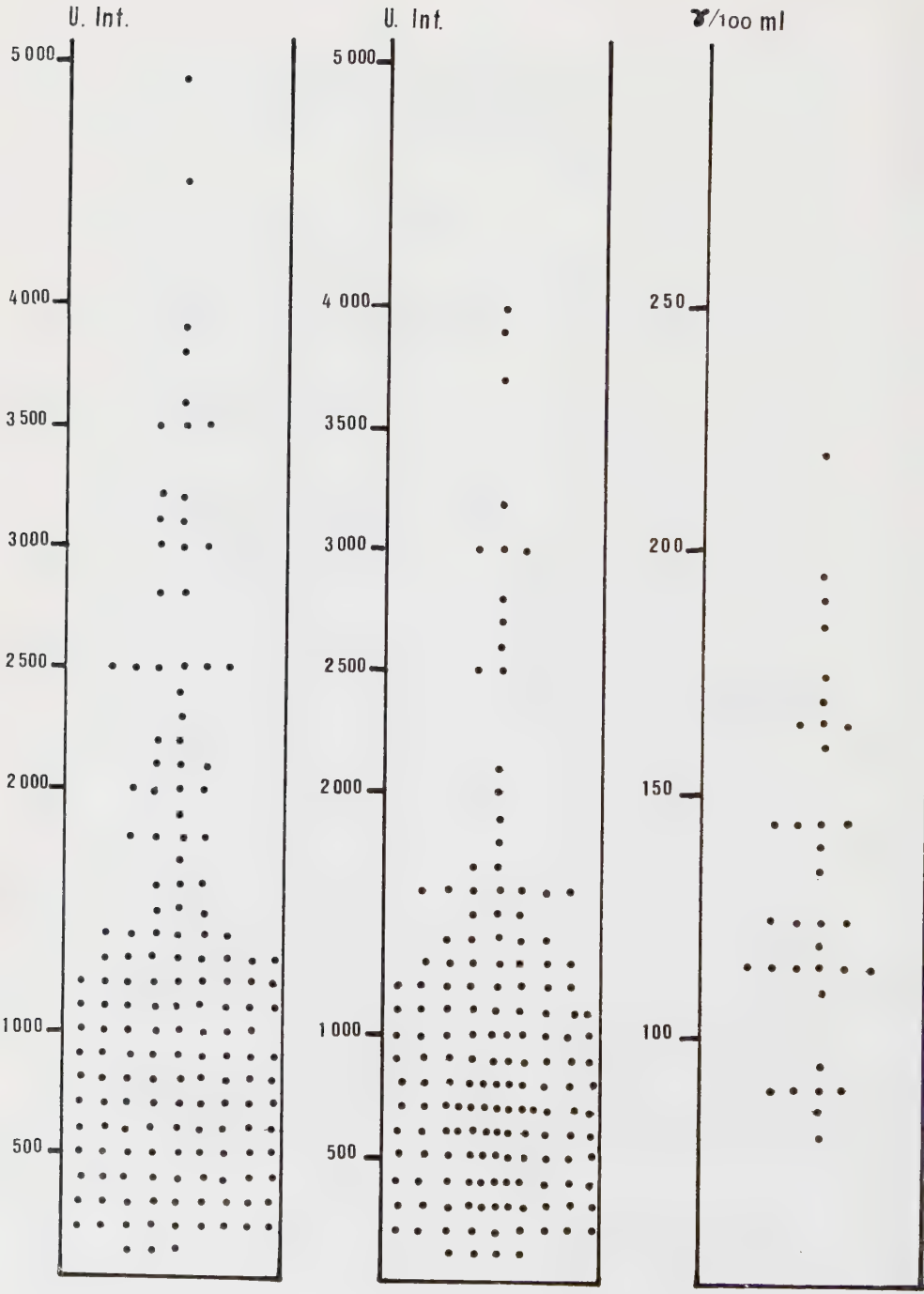
U. Int.
5 000
4000
3 500
3000
2500
2 000
1000
500
T. G. O.
U. Int.
5 000
4 000
3500
3 000
2 500
2000
1 000
500
T. G. P.
γ/100 ml
250
200
150
100
Sidérémie

TABLEAU N° 6

L'élévation de l'activité transaminasique du sérum est un fait constant au cours des hépatites infectieuses et nous l'avons notée dans toutes nos observations.

Nous avons relevé de grandes variations dans les résultats de ces deux examens biologiques (tableau 6) :

— Les valeurs minimales observées sont de 150 U.I. pour les SGOT et 130 U.I. pour les SGPT.

— Dans 25 % des observations, l'augmentation des transaminases est modérée, entre 250 et 500 U.I.

— Dans plus de la moitié des cas, l'activité transaminasique du sérum est inférieure à 500 U.I.

— Des valeurs très importantes, supérieures à 3 500 U.I., n'ont été que très rarement observées.

Les grandes variations de ces résultats peuvent être expliquées par deux faits :

— d'une part, le degré de cytolyse hépatique est propre à chaque malade;

— d'autre part, si tous ces dosages ont été effectués à la phase ictérique, ils ne correspondent pas tous au même stade évolutif (entre le premier et le cinquième jour de la période ictérique) et l'activité transaminasique varie parfois rapidement d'un jour à l'autre.

Très souvent, et ceci est bien classique, l'élévation de la TGPS est supérieure à celle de la TGOS, le rapport $\frac{\text{TGOS}}{\text{TGPS}}$ étant inversé : nous l'avons noté dans 85 observations. Mais ce fait n'est pas constant. Dans 62 cas, les valeurs de TGOS sont supérieures à celles de TGPS et dans 24 observations, les deux activités transaminasiques sont identiques.

La sidérémie n'a été que rarement dosée : 20 malades. Huit fois, le dosage du fer sérique s'est révélé normal. Nous n'avons cependant pas assez de cas pour juger de la valeur de ce test.

c) Le syndrome de cholestase (tableau 7) :

L'élimination urinaire des sels et pigments biliaires est grossièrement parallèle à leur rétention sanguine. Il n'est donc pas étonnant de voir cette recherche positive chez 136 malades (pour 163 formes ictériques).

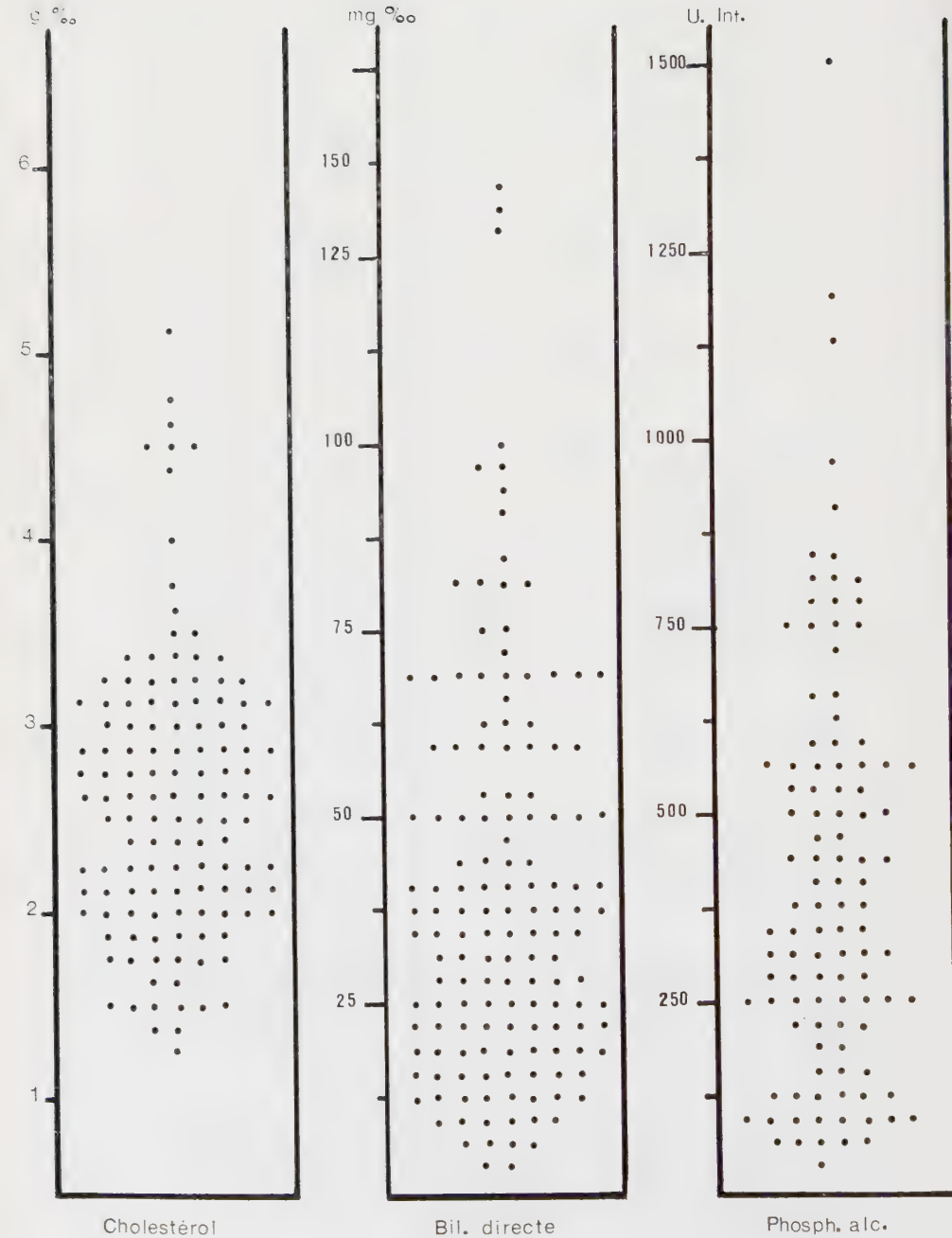
g ‰
6
5
4
3
2
1
Cholestérol
mg ‰
150
125
100
75
50
25
Bil. directe
U. Int.
1500
1250
1000
750
500
250
Phosph. alc.

TABLEAU N° 7

La bilirubinémie totale atteint son taux maxima lors de la première semaine de la phase ictérique. Il s'agit le plus souvent d'une hyperbilirubinémie de type direct. Cette bilirubine conjuguée atteint rarement des taux importants, supérieurs à 75 mg %.

L'augmentation du cholestérol total ne fait pas partie du tableau biologique des hépatites virales banales. Statistiquement, il existe une chute modérée de la cholestérolémie totale dans les premiers jours de l'ictère.

Il n'en est pas de même pour notre série, puisque le cholestérol total sérique est 29 fois supérieur à 3 g/l et 31 fois entre 2,50 g et 3 g/l.

Le taux des phosphatases alcalines du sérum est augmenté dans plus de la moitié des observations, mais généralement de façon modérée. Il atteint cependant dans quelques cas des valeurs considérables.

Nous avons toujours observé une dissociation dans les résultats de ces tests de cholestase.

En dehors de formes très nettement cholestatiques, où ces trois dosages étaient très anormaux, nous avons noté, dans de nombreuses observations, l'augmentation souvent importante d'une seule de ces valeurs.

d) Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire :

L'anomalie la plus souvent rencontrée est l'allongement du temps de Quick.

Le temps de Quick est :

70 % du temps du témoin dans 14 observations,

60 % du temps du témoin dans 15 observations.

Les déficits plus importants sont plus rares :

50 % du temps du témoin chez 5 malades,

30 % du temps du témoin chez 3 enfants.

Pour la plupart de ces observations nous disposons d'une analyse des tests différentiels et nous avons observé une atteinte de la prothrombine vraie et de la pro-convertine, la pro-accélérine restant normale dans 92 % des cas.

Tous ces malades ont normalisé leur temps de Quick, après administration intramusculaire de 5 ou 10 mg de vitamine K.

105
100
75
50
37,5
25
20
12,5
6
V. S. 1ère heure
115
100
75
50
37,5
25
12,5
V. S. 2ème heure
98
95
90
85
80
75
70
65
60
55
50
Protides

TABLEAU N° 8

Deux enfants seulement ont présenté une baisse parallèle de la pro-accélérine, de la pro-convertine et de la prothrombine vraie (temps de Quick : 50 % et 70 %). Ces deux enfants ont rapidement guéri sans séquelles.

Une diminution franche du rapport d'estérification du cholestérol (inférieur à 0,55) n'a été notée que dans 15 observations.

Une discrète hypoalbuminémie fait partie du syndrome biologique des hépatites virales aiguës, bénignes. Nous avons retrouvé cette donnée puisque 43 de nos malades avaient une albumine sérique inférieure à 30 g (tableau 9).

Parfois cette baisse est considérable puisqu'elle atteint 22 g/l dans deux observations et une fois 17,50 g/l.

Le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ est inférieur à 1 dans 78 cas.

e) Le syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation est élevée dans la plupart des observations (tableau 8).

Elle dépasse cependant rarement 30 à la première heure et 50 à la deuxième heure.

Dans 7 cas, elle est très élevée: de 50 à 105 à la première heure et de 80 à 115 à la deuxième heure.

Les réactions de floculation :

Il s'agit de réactions non spécifiques, en rapport avec des modifications quantitatives des globulines plasmatiques.

Leur très grande simplicité et la quantité minime du sérum qu'elles exigent les rendent très précieuses tout au long de l'évolution des hépatites virales.

La réaction de Hanger à la céphaline cholestérol est en rapport avec les perturbations des gamma-globulines. Cette réaction est positive dans 165 observations.

Cette positivité est appréciée à :

\+ dans 4 cas,
\+ + dans 23 cas,
\+ + + dans 82 cas,
\+ + + + dans 56 cas.

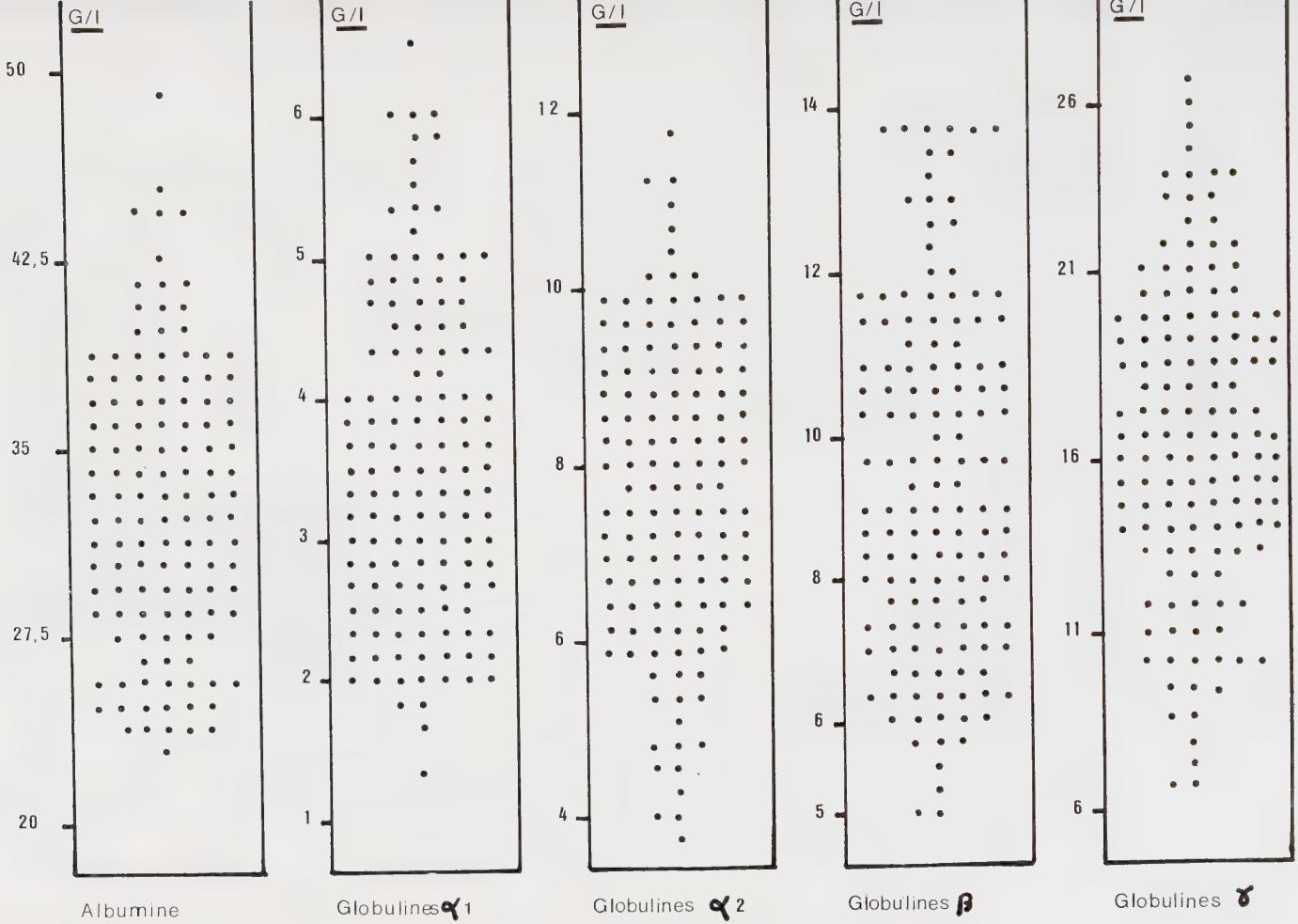
G/l
50
42,5
35
27,5
20
Albumine
G/l
6
5
4
3
2
1
Globulines α 1
G/l
12
10
8
6
4
Globulines α 2
G/l
14
12
10
8
6
5
Globulines β
G/l
26
21
16
11
6
Globulines γ

TABLEAU N° 9

La réaction de Mac Lagan au thymol traduit surtout les perturbations des bêta-globulines. Elle a été jugée de deux manières :

La réaction de floculation au thymol nous a donné les résultats suivants :

absence.	3 cas
positif + ...	8 cas
positif ++	23 cas
positif +++	41 cas
positif ++++	42 cas

L'appréciation quantitative de la turbidité exprimée en unité Mac Lagan a été faite chez 138 malades :

moins de 5 U. M.L.	27	malades
de 5 à 10 »	36	»
de 10 à 15 »	41	»
de 15 à 20 »	10	»
de 20 à 40 »	10	»
plus de 40 »	3	»

La réaction de Gros au bichlorure de mercure rend compte des modifications du rapport albumine/gamma-globulines.

Cette réaction donne des résultats supérieurs à 2 ml dans 40 observations, entre 1 et 2 ml dans 113 observations et inférieurs à 1 ml dans 2 cas.

Il faut noter une dissociation dans les valeurs de ces réactions de floculation qui traduit bien les variations extrêmes des globulines sériques que l'on peut observer chez ces malades.

Electrophorèse des protides (tableau 9).

Nous avons vu les modifications intéressant l'albumine sérique.

L'augmentation des alpha-1-globulines, observée chez 30 malades, est trop peu importante pour être significative.

Les alpha-2-globulines ont toujours été trouvées normales.

Les bêta-globulines sont, par contre, dans plus de la moitié des observations, supérieures à la normale.

Il en est de même pour les gamma-globulines. Dans plus de la moitié des cas, elles sont supérieures à 20 g/l,

atteignant parfois des taux considérables, jusqu'à 23 g/l.

Pour certains, une très forte et durable élévation des gamma-globulines serait le fait des formes évolutives de mauvais pronostic ultérieur. On ne les observe pratiquement jamais chez l'enfant. Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé ce fait.

3) *Evolution*

Par définition, les hépatites virales présentées par ces 172 enfants ont eu une évolution bénigne.

L'étude des caractères évolutifs de ces hépatites virales de l'enfant est particulièrement difficile et, pour nos malades, très incomplète. D'une part, il est difficile d'obtenir pour tous les enfants une surveillance clinique et biologique qui doit s'étaler sur de nombreux mois. D'autre part, pour les malades hospitalisés d'avril à juin 1972 (18 cas), nous manquons d'un recul suffisant.

Le traitement a été identique pour la plupart de ces malades :

— repos au lit pendant toute la durée de l'évolution clinique;

— mesures diététiques peu importantes, excluant essentiellement l'excès de graisses;

— parfois des médicaments à visée hépatotrope ou cholérétique;

— quarante de ces enfants ont reçu des corticoïdes (de 1 à 2 mg/kg/24 heures).

Nous essayerons d'analyser les différences observées sur le plan clinique et biologique au cours de l'évolution des hépatites virales présentées par ces deux lots de malades.

a) *Evolution clinique :*

L'état général s'améliore rapidement. L'asthénie, l'anorexie, l'hyperthermie, quand elles existent, disparaissent en quelques jours.

L'ictère diminue vite d'intensité, généralement en moins de quinze jours. Chez quatre enfants seulement, qui présentaient des formes très cholestatiques, la jaunisse a duré de quatre à six semaines.

TABLEAU N° 10

		15ème – 30ème jour d'évolution		30ème – 60ème jour d'évolution		60ème – 90ème jour d'évolution	
		sans corticoïdes	avec corticoïdes	sans corticoïdes	avec corticoïdes	sans corticoïdes	avec corticoïdes
Nombre de cas contrôlés		80	38	36	21	12	8
Trans. G. O. (Un. int.)	20 – 100 U. I.	65	28	32	18	11	7
	100–200 U. I.	7	4	0	2	0	0
	200–500 U. I.	4	5	1	0	0	1
	500–1000 U. I.	3	1	2	0	1	0
	> 1000 U. I.	1	0	1	1	0	0
Trans. G P. (Un. int.)	20 – 100 U. I.	57	30	32	18	12	7
	100 – 200 U. I.	15	6	1	2	0	1
	200–500 U. I.	5	1	1	0	0	0
	500–1000 U. I.	0	1	2	1	0	0
	> 1000 U. I.	3	0	0	0	0	0
R. Mac Lagan (Un. M.L.)	< 5 U. M. L.	62	24	32	20	12	8
	5 – 10 U. M. L.	7	8	3	1	0	0
	10 – 20 U. M. L.	9	5	1	0	0	0
	> 20 U. M. L.	2	1	0	0	0	0
R. Hanger	0	13	5	14	11	12	8
	+	27	14	9	6	1	0
	+ +	13	7	10	4	0	0
	+ + +	12	9	2	0	0	0
	+ + + +	15	3	1	0	0	0
R. Gros	0, 5 – 1 ml.	0	1	0	0	0	0
	1 – 1, 5 ml.	13	10	4	2	0	0
	1, 5 – 2 ml.	44	8	8	4	3	1
	> 2 ml.	23	19	24	15	9	7

La crise urinaire classique ne semble pas exister chez l'enfant ou tout au moins a été très difficile à apprécier dans nos observations.

L'hépatomégalie disparaît rapidement. Même chez les malades où nous avons noté une très importante augmentation du volume du foie, nous avons noté la disparition de l'hépatomégalie en quelques semaines.

Le syndrome biologique, dans ces cas particuliers, ne présente pas de perturbations particulières. Chez deux de nos malades, nous avons fait une étude histologique du foie. Nous avons trouvé dans les deux cas des lésions peu intenses d'hépatite, sans cholestase et surtout sans signes inflammatoires importants.

L'existence d'une importante hépatomégalie au cours d'une hépatite virale aiguë ne nous semble donc pas avoir de signification péjorative.

Nous n'avons noté aucune différence significative, sur le plan de l'évolution clinique, entre les malades recevant des corticoïdes et ceux qui n'ont pas eu ce type de médicament. Il ne nous a pas paru de manière évidente que la corticothérapie a un effet favorable sur la rapidité de rétrocession de l'ictère et de restauration de l'état général.

b) *Evolution biologique* (tableau 10) :

— Enfants n'ayant pas reçu de traitement par les corticoïdes :

D'une façon générale, la guérison biologique survient trois à quatre semaines après la disparition des signes cliniques.

Par définition, tous ces malades ont eu une exploration biologique normale après le troisième mois d'évolution.

Les transaminases se normalisent dans la majorité des cas en moins d'un mois.

Parmi les tests inflammatoires, la réaction de Mac Lagan au thymol est la première à se négativer. Il est assez fréquent (plus de 50 % des cas) de trouver des réactions de Hanger positives après un mois d'évolution.

Nous n'avons jamais observé l'hyperbilirubinémie résiduelle et la persistance isolée d'une hypertransaminasémie.

— Enfants traités par les corticoïdes :

Comme le montre le tableau n° 10, il n'y a aucune différence significative avec les malades ne recevant pas une corticothérapie.

c) *Aspects particuliers : hépatite cholestatique :* 3 cas.

Trois enfants ont présenté une forme nettement cholestatique. Ils ont guéri spontanément en 4 à 6 semaines.

d) *Rechutes :* 16 cas.

Deux malades seulement ont présenté une rechute clinique (le 25e jour et le 32e jour, après le début apparent).

Quatorze enfants ont présenté une rechute uniquement biologique. Signalons que trois de ces enfants étaient sous traitement corticoïde.

Dans tous les cas, nous avons noté une guérison rapide sans séquelles.

e) *Complications :*

Nous n'avons jamais observé de complications survenant au décours de ces 172 cas d'hépatites virales bénignes.

f) *Séquelles :*

De façon générale, les séquelles tardives sont rares et toujours discrètes quand elles existent.

Dans notre série, aucun enfant n'a présenté les signes subjectifs fréquemment notés en phase post-hépatitique chez l'adulte.

II. Les hépatites prolongées et chroniques

Nous avons observé dans notre série 24 cas d'hépatites prolongées et chroniques, qui se répartissent ainsi :

— hépatites prolongées : 18 malades;
— hépatites chroniques : 6 malades.

Nous n'envisagerons ici que les manifestations hépatiques qui prolongent d'une manière manifeste une hépatite virale, patente, certaine.

Nous avons classé ces malades en fonction des critères évolutifs, biologiques et, pour certains d'entre eux, histologiques.

Aucun critère clinique ou paraclinique ne permet, lors de l'épisode initial, de distinguer ces formes prolongées des hépatites à évolution courte.

A. *Hépatites prolongées*

Dans 18 cas, l'évolution de l'hépatite s'est anormalement prolongée : plus de 3 mois, et moins de un an.

1) Nous avons observé deux formes cliniques; la prolongation de l'hépatite peut relever, schématiquement, de deux ordres de faits :

a) Tantôt un facteur mécanique, réalisant alors une *hépatite prolongée cholestatique :*

L'hépatite a guéri, mais il s'est développé un processus d'obstruction des canalicules biliaires par une bile épaisse ou par des thrombi biliaires. L'ictère peut foncer progressivement et la rétention biliaire revêtir les caractères d'une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques. En fait, l'obstruction est intra-hépatique.

Nous en avons observé trois cas : deux garçons et une fille. Après trois mois d'évolution, deux de ces enfants présentaient un ictère et un, une hépatomégalie.

La caractéristique essentielle de ce groupe est biologique :

— léger syndrome biologique;
— syndrome de cholestase net;
— signes inflammatoires modérés.

A l'examen anatomo-pathologique du foie on observe, outre les signes de cholestase, des signes minimes de souffrance hépatocytaire (ballonisation, parfois nécrose),

une inflammation portale, une fibrose modérée, non mutilante.

Ces trois malades ont guéri en quatre et cinq mois, sans séquelles.

b) Tantôt la prolongation de l'ictère est due à la persistance de l'hépatite réalisant alors une *hépatite prolongée cytolytique et inflammatoire.*

Nous avons relevé 15 cas dont 7 garçons et 8 filles. Dans ce groupe, dix malades ont présenté une hépatite qui a évolué entre trois et six mois et cinq entre six et neuf mois.

L'aspect clinique, après trois mois d'évolution, est monomorphe : dans 4 cas, un ictère; dans 7 cas, une hépatomégalie.

2) Au point de vue biologique :

- on ne note jamais d'insuffisance hépato-cellulaire ou de signe de cholestase;

- un syndrome de cytolyse, parfois marqué, est noté dans 7 observations;

- les signes inflammatoires (augmentation de la V.S., positivité des tests de floculation) sont :

modérés dans 9 cas,

importants pour 6 enfants;

- nous n'avons noté la présence de désordres d'ordre immunologique (en particulier anticorps antimuscles lisses et antimitochondries) que dans 4 cas.

3) Les signes histologiques sont peu importants :

- lésions hépato-cellulaires minimes;
- inflammation périportale modérée et réaction kupfférienne;
- fibrose non mutilante.

4) Evolution :

a) Onze de ces malades ont reçu une corticothérapie prolongée.

Dix ont guéri sans séquelles.

Un est décédé d'une aplasie post-hépatitique alors que le processus hépatique semblait éteint sur le plan biologique et histologique.

b) Quatre enfants n'ont reçu aucun traitement et ne présentent actuellement aucun signe d'évolutivité.

Ces hépatites prolongées, qu'elles soient de type nettement cholestatique ou cytolytique et inflammatoire, nous semblent de bon pronostic. Les lésions histologiques observées sont toujours rassurantes. La forte positivité des réactions inflammatoires, même si elle s'accompagne de désordres traduisant l'existence d'un processus immunologique, n'a pas obligatoirement une signification péjorative. L'utilisation des corticoïdes chez onze de ces malades n'est peut-être pas justifiée.

B. *Hépatites chroniques*
(évoluant depuis plus de un an)

1) Six enfants ont présenté une hépatite virale évoluant depuis plus de 12 mois : 2 garçons et 4 filles.

Il s'agit, dans tous les cas, d'une hépatite chronique persistante, non active.

— Sur le plan clinique :

Trois de ces malades n'avaient aucune manifestation clinique.

Dans une observation, on notait l'association d'un ictère et d'une hépatomégalie.

Un malade avait un ictère isolé.

Un autre une hépatomégalie isolée.

— Sur le plan biologique :

Les signes biologiques sont exactement superposables à ceux observés dans les hépatites prolongées :

- syndrome de cytolyse, 4 cas;
- pas de signe de cholestase;
- syndrome inflammatoire constant, parfois très important : 3 observations;
- on note des signes d'insuffisance hépato-cellulaire chez 2 malades;
- les désordres immunologiques sont présents chez 3 enfants.

— Les signes histologiques sont identiques à ceux des hépatites prolongées :

- signes minimes de souffrance hépato-cellulaire;

- inflammation portale, réaction kupfférienne;
- fibrose non mutilante;
- il n'y a aucun signe « d'agressivité ».

Ces hépatites chroniques sont donc, sur le plan clinique, biologique et histologique, très proches des hépatites prolongées cytolytiques et inflammatoires. Seules, les distingue un critère évolutif, en notant cependant qu'une forme prolongée peut durer plus de un an et devenir chronique, ce qui souligne bien le caractère artificiel de cette classification.

— Evolution :

Ces 6 malades ont reçu des corticoïdes à dose suffisante (au minimum 2 mg/kg/24 heures) et prolongée :

- dans 5 cas, l'hépatite semble stabilisée, non évolutive. Mais, trois de ces enfants ont encore des réactions inflammatoires anormales et deux malades ont des signes indiscutables d'insuffisance hépato-cellulaire.
- Nous n'avons pu poursuivre la surveillance du 6e cas après le 15e mois d'évolution.

2) Hépatite chronique active :

Nous n'avons jamais observé d'hépatite virale évoluant vers une hépatite chronique active.

III. Cirrhose secondaire a une hépatite virale

Elle fait suite à l'ictère initial, soit d'emblée (c'est très rare), soit à la suite d'un intervalle variable qui peut atteindre plusieurs mois et même plusieurs années. C'est une cirrhose à gros foie, dur, parfois bosselé, avec grosse rate, ascite, circulation collatérale, œdème. Lorsque cette cirrhose se constitue à bas bruit, à distance de l'hépatite infectieuse, il peut être difficile de la rapporter à sa cause. C'est dire l'intérêt de la recherche de l'antigène australien.

L'évolution se fait tantôt vers la mort en un à deux ans, tantôt vers une stabilisation de plusieurs années; mais cette guérison est précaire, en raison de la persistance d'une sclérose étendue comme ont pu le montrer les ponctions-biopsies du foie.

Un seul enfant de notre série a présenté une cirrhose, succédant de manière manifeste à une hépatite virale.

Le pourcentage réel des cirrhoses post-hépatitiques de l'enfant est certainement plus important. D'une part, nous ne considérons ici que l'évolution des hépatites observées de janvier 1966 à juin 1972; d'autre part, nous manquons de recul pour plus de la moitié des observations pour apprécier le risque cirrhogène.

Il s'agit d'un garçon, actuellement âgé de 14 ans.

L'infection virale initiale a eu lieu en 1967 et correspond certainement à une hépatite infectieuse : trois membres de la famille présentaient en même temps un ictère fébrile, un syndrome clinique évocateur, des signes biologiques d'hépatite. L'enfant ne reçoit aucun traitement, l'évolution clinique est favorable; il n'y a aucun contrôle biologique.

En août 1969, l'enfant est hospitalisé pour hépatomégalie :
— son état clinique est satisfaisant;
— à l'examen, le foie apparaît nettement augmenté de volume, dur, nodulaire;

il n'y a pas de splénomégalie ni de syndrome œdémato-ascitique;
— la recherche de l'antigène australien se révèle négative;
— l'étude biologique oriente rapidement vers le diagnostic de cirrhose. Ce diagnostic sera confirmé par laparoscopie et ponction-biopsie du foie.

IV. Les hépatites virales graves

Les formes graves de l'hépatite virale, bien que rares, ne sont pas tout à fait exceptionnelles chez l'enfant.

Elles se rencontrent dans des conditions diverses, survenant tantôt d'une façon épisodique au cours d'épidémies de forme banale, tantôt au cours de certaines épidémies où les formes graves prédominent.

Elles revêtent différents aspects cliniques, ictère grave d'emblée ou secondairement aggravé, atrophie subaiguë du foie.

Dans notre série, trois enfants ont présenté une hépatite grave :

Observation n° 1

O... Daniel, 5 ans, présente le 20-2-1967 un ictère catarrhal en apparence bénin. L'enfant est alors traité par : Solupred, hexacycline, extraits de foie, vitaminothérapie.

Sous traitement, 12 jours plus tard, s'est développée une hépatomégalie importante avec apparition d'un purpura. La survenue d'hémorragies digestives et d'épistaxis nécessite son hospitalisation à Purpan.

A son entrée dans le Service, l'enfant présente le tableau clinique suivant :

— ictère franc cutanéo-muqueux très intense,
— hépatomégalie importante avec un débord hépatique de trois travers de doigt,
— éruption prédominant aux membres inférieurs, sous forme d'éléments urticariens et purpuriques. Le reste de l'examen clinique est sensiblement normal.

Les examens biologiques pratiqués en urgence montrent :
— un déficit portant sur les différents facteurs de la coagulation (taux de prothrombine : 15 %; proaccélérine : 15 %; proconvertine +; facteur Stuart : 15 %);
— une élévation notable de l'ammoniémie: 105 γ/100 cc;
— une glycémie stable à 1 g/l;
— une augmentation très nette des transaminases :

S.G.O.T. : 1 600 U.
S.G.P.T. : 2 500 U.

— une forte élévation de la bilirubine (totale: 184 mg/l, libre : 15 mg/l, conjuguée : 169 mg/l) ;

— une légère perturbation des tests inflammatoires hépatiques (Mac Lagan : 25 UV) ;

— une hypoplaquettose (100 000/mm^3) et une leucopénie (4 000/mm^3).

Cet enfant présente donc un ictère catarrhal secondairement aggravé.

Malgré le traitement (I.V. : arginine glucosée, vitaminothérapie, corticothérapie, antibiothérapie), il entre très rapidement dans un coma profond. Les deux exsanguinotransfusions pratiquées n'entraîneront qu'une amélioration transitoire et l'évolution sera rapidement défavorable, la mort survenant le 6-3-1967 dans un tableau de coma et de convulsions.

L'examen nécropsique montre des lésions d'hépatite grave aiguë avec une destruction très importante du parenchyme hépatique.

Observation n° 2

M... Francis, 8 ans et demi.

La maladie débute le 31-8-1969 par l'apparition de vomissements et de nausées, et devant la persistance de ces symptômes, l'enfant est hospitalisé à Purpan.

L'enfant présente à l'entrée dans le Service des signes neurologiques importants: subcoma avec agitation et délire, crises hypertoniques et vomissements, mydriase bilatérale, Babinski bilatéral. Par contre, on ne note pas d'hépatomégalie, de splénomégalie ni de syndrome hémorragique.

Le bilan biologique pratiqué en urgence montre :

— des transaminases sensiblement élevées :
S.G.O.T. : 770 U.
S.G.P.T. : 1 000 U.

— une bilirubinémie très augmentée :
bilirubine totale : 62 mg/l,
bilirubine directe : 39 mg/l,
bilirubine indirecte : 23 mg/l;

— un déficit des facteurs de coagulation :
taux de prothrombine : 50 %,

taux de proaccélérine : 50 %,

taux de proconvertine +, facteur Stuart : 50 % ;

— une ammoniémie élevée à 154 gamma/100 ml;

— une urée sanguine à 0,54 g/l;

— la glycémie reste normale.

L'évolution est marquée par l'aggravation du tableau neurologique et l'apparition d'un syndrome hémorragique. L'exsanguino-transfusion pratiquée n'empêchera pas l'évolution vers une issue fatale le 5-9-1969.

Observation n° 3

B... Claudine, 7 ans.

Le 20-9-1969 apparaissent une diarrhée et des vomissements. Deux jours plus tard, l'état de l'enfant s'aggrave avec apparition d'un ictère franc associé à des manifestations nerveuses sévères (état subcomateux, contractures au niveau des membres inférieurs, mydriase bilatérale).

Le bilan biologique pratiqué en urgence révèle :

— une altération profonde des tests d'hémostase (taux de prothrombine : 5 %, proaccélérine : 50 %, proconvertine : 30 %) ;

— des transaminases très élevées (S.G.O.T. : 1 250 U., S.G.P.T. : 1 250 U.) ;

— une bilirubine totale à 88 mg/l;

— une glycémie très basse à 0,10 g/l.

Devant l'aggravation du tableau clinique et biologique, l'exsanguino-transfusion est pratiquée dans le but qu'une amélioration permettrait une dialyse sur foie de porc.

Malgré une amélioration transitoire, cet enfant présente alors des troubles respiratoires, des hémorragies multiples et décède le 25-9-1969.

En résumé, dans notre série, trois enfants ont présenté une hépatite grave. Il s'agissait de deux garçons et d'une fille, âgés de 5 ans, 7 ans et 9 ans.

— Pour deux de ces malades, l'ictère grave est survenu d'emblée, réalisant le tableau de l'hépatite fulminante de Rokitanski-Frerichs.

— Le troisième a présenté un ictère secondairement aggravé. L'insuffisance hépatique aiguë ne s'est manifestée qu'après 12 jours d'évolution d'un ictère catarrhal, apparemment bénin, où ni la clinique, ni les signes biologiques, ne permettaient de prévoir cette évolution.

Nous n'avons pas observé, dans notre série, d'hépatite évoluant sur un mode subaigu.

Toutes les tentatives thérapeutiques et, en particulier, les exsanguino-transfusions répétées n'ont eu aucun résultat.

Dans le traitement de l'ictère grave deux points doivent être soulignés :

1. L'importance des troubles électrolytiques qui sont ici fréquents, notamment :

— une hyponatrémie très marquée,

— une hypokaliémie.

2. L'existence d'une C.I.V.D. associée (malheureusement nos observations trop anciennes n'ont pu bénéficier de sa recherche). Elle est responsable d'un état de choc sévère et d'un purpura nécrotique et extensif. L'exploration de l'hémostase met en évidence une diminution des facteurs consommables et l'apparition des produits de dégradation du fibrinogène. La C.I.V.D. doit bénéficier d'une héparinothérapie précoce.

V. REVUE GÉNÉRALE DES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

La bibliographie, déjà abondante en ce qui concerne l'hépatite virale, s'accorde à préciser les caractères cliniques, biologiques, anatomiques de cette affection, mais de nombreuses incertitudes et des divergences d'opinions planent encore sur de nombreux points : les études virologiques, sérologiques et thérapeutiques en particulier se heurtent à de multiples inconnues. De même, sur son caractère évolutif, les avis divergent encore.

Etiologie

Fréquence :

Toutes les publications font état de l'augmentation de la fréquence de l'hépatite virale chez l'enfant. Ainsi :

Schreier a réuni 850 cas d'hépatite virale de 1948 à 1963.
Sarrouy a réuni 64 cas d'hépatite virale de 1955 à 1959.
Tescola a réuni 97 cas d'hépatite virale de 1963 à 1966.
Pellet a réuni 108 cas d'hépatite virale de 1958 à 1966.
Oelnitz a réuni 78 cas d'hépatite virale de 1963 à 1966.
Bost a réuni 92 cas d'hépatite virale de 1967 à 1972.

Notre étude, portant sur 200 malades hospitalisés de janvier 1965 à juin 1971, confirme bien ce phénomène. Depuis l'année 1971, nous avons noté une nette recrudescence des cas hospitalisés, sans que cela ne corresponde à une augmentation du nombre d'enfants hospitalisés dans le Service. D'autre part, nos malades hospitalisés ne représentent probablement pas plus de 10 % des formes déclarées.

C'est chez l'enfant que la maladie semble la plus répandue :

— 65 % du total des cas selon une statistique de Baronds.

— Pour Schreier [96], lors des épidémies, le rapport du nombre des enfants atteints d'hépatite à celui des adultes est de quatre pour un.

L'augmentation de sa fréquence, au cours de ces dernières années, est indiscutable, faisant de l'hépatite virale une maladie d'actualité. Il semble que la guerre porte la plus grande responsabilité dans l'extension épidémiologique de cette affection (Caroli). Ce n'est qu'après la deuxième

guerre mondiale que notre pays, jusque-là relativement épargné, est sévèrement atteint par l'hépatite. La diffusion de cette maladie dans presque tous les pays européens a été, à l'origine, liée aux mouvements des troupes. Les soldats ont contracté la maladie dans le bassin méditerranéen et l'ont ensuite dispersée dans le monde entier. La contamination s'effectue donc dans les pays où l'on sait depuis longtemps qu'existe à l'état endémique une cirrhose macronodulaire post-nécrotique et où l'on sait maintenant que l'antigène australien est fréquent chez des porteurs de germes sains ou chez des patients atteints d'hépatite le plus souvent anictérique.

Age :

C'est pendant la scolarité que l'affection est la plus répandue. Dans la statistique de D'Oelnitz [43], plus de la moitié des cas surviennent de 6 à 12 ans, avec pour Bost [42], un maximum de fréquence de 6 à 7 ans.

Dans notre série, nous avons constaté deux pics de fréquence : 5-7 ans et 9-11 ans. Si l'hépatite virale semble moins souvent rencontrée avant l'âge de 3 ans, sa diminution de fréquence après 10 ou 11 ans est probablement expliquée par le fait que les médecins traitants hospitalisent moins souvent les enfants après cet âge-là.

Sexe :

On ne note pas, dans la plupart des statistiques, de prédominance de sexe.

Saison :

Si pour certains auteurs (Oelnitz [43], Tescola), la maladie s'observe essentiellement pendant la saison froide, Schreier, comme nous, n'a pas constaté ce phénomène.

Epidémiologie :

Toutes les notions classiques, concernant l'épidémiologie des hépatites virales, se retrouvent dans les différentes publications; en particulier, l'importance de la contamination dans le cadre scolaire, familial, dans les internats et dans les maisons d'enfants retardés mentaux.

A l'heure actuelle, la distinction entre hépatite sérique et hépatite infectieuse paraît de plus en plus artificielle, depuis

que l'on sait que le virus A peut être transmis par voie sérique, alors que le virus B peut l'être par voie ano-rectale.

A la suite de la découverte par Blumberg de l'antigène australien, Prince, Krugman, Silvermann et coll. ont proposé une nouvelle classification, basée sur la durée de l'incubation et sur la recherche de cet antigène. Ces auteurs distinguent ainsi deux formes d'hépatite virale, MS - 1 et MS - 2.

Cependant il nous paraît difficile de faire le point de façon définitive :

— D'une part, la durée de la période d'incubation, le contexte épidémiologique sont le plus souvent impossibles à préciser.

— D'autre part, sachant que les deux formes d'hépatite virale peuvent être dues à l'antigène australien (Silvermann [102]), la recherche de cet antigène apparaît bien trop souvent négative :

- Dans notre série, cette recherche n'a été effectuée que dans 43 cas, et elle ne s'est révélée positive que dans 6 observations.

- Dans deux cas, où la possibilité d'une inoculation sérique a été envisagée, chez des enfants polytransfusés, la recherche a été négative.

Cependant nous n'avons effectué qu'un seul examen par enfant, entre le 2e et le 4e jour de la phase ictérique. Or l'antigène australien peut apparaître et disparaître dans le sérum des malades avant que le début clinique ne survienne.

Si la corrélation entre l'antigène australien et le virus de l'hépatite virale ne fait aucun doute, sa signification est encore mal élucidée : pour certains, l'antigène représente le virus; pour d'autres, il s'agirait de particules étroitement liées au virus. Malgré la divergence des opinions, il est sûr que parmi ces particules existe bien l'agent infectieux. Les preuves en sont fournies par la transmission d'homme à homme, d'homme à primate, et par l'effet protecteur des anticorps anti-australiens.

Pour l'instant, le contraste de nos connaissances entre les deux types de virose est de plus en plus marqué, et la découverte d'un nouvel antigène lié au virus de l'hépatite épidémique (E.H.A.A.) demande confirmation. Si la virose B est à l'heure actuelle la mieux connue (épidémiologie, sérologie), elle reste cependant beaucoup moins fréquente que l'hépatite épidémique :

- Sur 97 cas d'hépatite virale, Tescola n'a pu isoler que 3 cas qui pouvaient être imputés à l'inoculation.

- Dans l'étude de 109 cas, Pellet [80] n'a pu suspecter qu'un seul cas d'hépatite B.

- Bost [42], à propos de 92 cas, n'a relevé que 5 hépatites d'inoculation, mais la recherche de l'antigène australien s'est avérée chaque fois négative.

- Dans notre série de 200 hépatites virales, deux enfants seulement furent suspectés d'hépatite B, et la recherche de l'antigène « Au » a été également négative.

- Greenstein ne trouve que 0,4 % d'hépatite sérique chez l'enfant de moins de 10 ans.

Peut-être les différences entre virus IH et SH ne sont-elles dues qu'au terrain sur lequel se développent ces virus ?

Clinique

Le tableau clinique classique de l'ictère bénin ne nous retiendra pas :

— La phase pré-ictérique est dominée par les troubles digestifs : nausée, vomissement, anorexie, sont le plus souvent notés. Les douleurs abdominales sont fréquemment rencontrées chez l'enfant.

Le syndrome infectieux est variable dans son intensité.

L'asthénie nous a semblé moins fréquente que chez l'adulte.

— La période d'état est constituée essentiellement par l'apparition d'un ictère cutanéo-muqueux plus ou moins intense, alors que les symptômes initiaux se sont atténués.

Quelques aspects particuliers sont à noter :

— *La triade de Caroli* (céphalée, arthralgies, urticaire) est exceptionnellement rencontrée chez l'enfant (Pellet [80], D'Oelnitz [43]). Nous ne l'avons jamais observée au complet.

— *L'hépatomégalie* est diversement appréciée suivant les auteurs :

- modérée pour certains;

- elle apparaît fréquente pour les autres : 87 % des cas dans la statistique de Tescola;

- dans notre série, l'hépatomégalie a été observée chez 83 enfants. Tantôt minime (26 fois), elle peut être modérée (45 fois), mais aussi très importante (12 cas). Elle a toujours régressé rapidement, même chez les enfants où nous avions noté une très importante augmentation du volume du foie.

L'existence d'une importante hépatomégalie au cours de l'hépatite virale aiguë ne nous semble pas avoir une signification péjorative.

— *Les formes atypiques* sont assez fréquentes et souvent trompeuses pour attirer l'attention.

Les douleurs abdominales peuvent dominer la scène et, associées au syndrome infectieux et aux vomissements, peuvent réaliser une forme pseudo-chirurgicale : 16 cas dans la thèse de M^me^ Cheynet, dont 5 enfants ont subi une intervention chirurgicale. Nous avons noté un tel tableau dans 8 observations et un enfant a été opéré.

Les autres formes de début atypique sont plus rares :

- Les formes neurologiques, à type de convulsion ou de syndrome méningé, sont bien rares et diversement appréciées : nulle dans une statistique portant sur 10 000 cas, alors que Horesji en observait 47 cas sur 60 hépatites.

Nous avons observé un syndrome d'hypertension intra-crânien.

- Exceptionnellement un tableau de pneumopathie aiguë (3 cas) ou de péricardite (1 cas) inaugure l'hépatite virale.

Tous les auteurs ont observé des formes anictériques, mais leur fréquence semble difficile à préciser. Laurinsich, dans une communauté de 50 enfants dont 2 avaient présenté une hépatite virale, mit en évidence 8 formes inapparentes cliniquement (16 %), alors que les tests hépatiques étaient nettement pathologiques. Des auteurs américains ont démontré récemment que l'on retrouve des altérations

humorales typiques de l'hépatite chez 1 à 12 % des sujets sains.

Les formes anictériques sont probablement 3 à 4 fois plus fréquentes (Cachin [26]) que les formes avec jaunisse. Si l'on admet avec de nombreux auteurs que la forme anictérique est la forme habituelle de l'enfant, on peut penser qu'elle n'est pas une forme d'hôpital. Notre série en comprend 8 cas. Le tableau est celui d'une affection pseudo-grippale ou d'une infection intestinale. L'asthénie très marquée, un foie un peu hypertrophié et sensible pourraient attirer l'attention et faire demander le dosage des transaminases.

L'évolution de ces formes semble parallèle à l'évolution des formes ictériques.

Biologie

Parmi les très nombreux tests biologiques pratiqués, certains ont un intérêt capital pour affirmer le diagnostic d'une hépatite virale et pour en suivre l'évolution. Cependant il existe encore de nombreuses divergences des opinions, et il faut insister sur les difficultés d'interprétation de ces tests, car peu de revue générale étudie les signes biologiques et suit leur évolution au cours de l'hépatite virale chez l'enfant.

Le syndrome de cytolyse.

Les tests de cytolyse sont les témoins les plus fidèles de l'hépatite virale aiguë: dosage de TGOS et surtout de TGPT.

L'élévation de l'activité transaminasique du sérum est un fait constant au cours des hépatites virales. Nous l'avons observée dans toutes nos observations. Leur augmentation est variable dans son importance, et le taux maximum survient généralement dans la première semaine, le plus souvent compris entre 500 et 3 500 U. (Dommergues [44]).

Dans notre étude, nous avons noté une très grande variation dans les résultats; leur taux est inférieur à 500 U. dans plus de la moitié des cas et se situe entre 500 et 1 000 U. le plus fréquemment; enfin, des taux très élevés (supérieurs à 3 500 U.) n'ont été que rarement observés. Ceci peut s'expliquer par le fait que ces dosages ne corres-

pondent pas tous au même stade évolutif, et que l'activité transaminasique varie parfois rapidement d'un jour à l'autre.

Classiquement, l'augmentation de la TGPT est supérieure à celle de la TGOS et le rapport $\frac{TGOS}{TGPT}$ est inversé. Mais dans notre série, TGOS est supérieur à TGPT dans 62 cas et dans 24 observations les deux activités transaminasiques sont identiques.

L'augmentation du fer sérique est diversement appréciée par les auteurs :

— constante pour les uns (Cheynet [80]) ;

— nullement spécifique pour les autres (Dommergues [44]) ;

— nous n'avons dosé la sidérémie que chez 20 enfants, et 8 fois elle s'est révélée normale.

L'étude du taux des transaminases sériques permet de suivre l'évolution de l'hépatite virale.

Cependant, nous notons, comme la plupart des auteurs, que l'importance de l'élévation initiale de leurs taux est sans parallélisme véritable avec la gravité de l'affection.

Les transaminases se normalisent dans la majorité de nos cas en moins d'un mois. Nous n'avons jamais observé la persistance isolée d'une hypertransaminémie. La baisse rapide de la transaminémie est généralement le fait des hépatites bénignes, alors qu'une persistance de leur taux est de pronostic plus péjoratif qu'un taux élevé à la phase initiale.

Le syndrome de cholestase.

Il est caractérisé par l'élimination urinaire des sels et pigments biliaires, et une hyperbilirubinémie de type mixte, faite de bilirubine libre mais surtout conjuguée.

La bilirubinémie atteint son taux maximum pendant la première semaine.

L'augmentation des phosphatases alcalines du sérum est fréquente et généralement modérée : nous la retrouvons dans plus de la moitié de nos observations.

Il est classique de noter une chute modérée de la cholestérolémie dans les premiers jours de l'ictère. Dans notre série, le cholestérol total sérique est fréquemment élevé : 29 fois supérieur à 3 g/l et 31 fois entre 2,5 g et 3 g/l.

Nous avons toujours observé une dissociation dans les résultats de ces tests de cholestase et noté l'augmentation souvent importante d'une seule de ces valeurs.

Nous n'avons jamais observé une hyperbilirubinémie résiduelle.

Donc, l'intensité de la cholestase (en dehors des formes cholestatiques) ne nous semble pas péjorative, mais demande à être surveillée.

Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire.

Le déficit des facteurs du complexe prothrombinique est constant à la phase pré-ictérique et disparaît rapidement après l'apparition de l'ictère. On note une diminution du facteur VII, le facteur II peut être abaissé, enfin le facteur V est normal (Dommergues [44]).

Dans notre série, l'allongement du temps de Quick est souvent rencontré : à 70 % - 60 % dans 29 cas, rarement nous avons observé des déficits plus importants (50 % dans 5 cas, 30 % dans 3 cas).

Il est important de noter que tous nos malades ont normalisé leur temps de Quick après l'administration intramusculaire de 5 à 10 mg de vitamine K. Deux enfants seulement ont présenté une baisse de la pro-accélérine, de la pro-convertine, et de la prothrombine vraie, mais ont guéri rapidement.

Pour Cachin [31], la prothrombine ne serait abaissée que dans 10 % des hépatites chroniques.

L'insuffisance hépato-cellulaire se marque également par une baisse du taux sanguin des esters du cholestérol et par une discrète hypoalbuminémie.

Le syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire apparaît donc (en dehors des formes graves) rarement profondément perturbé; mais l'étude des différents facteurs du complexe prothrombinique permet une meilleure surveillance de l'évolution de la maladie.

La vitesse de sédimentation est le plus souvent élevée, mais de façon modérée.

Dans notre série, dans 7 cas, elle est très élevée (de 50 à 100 à la première heure) mais sans présenter un caractère péjoratif.

Les réactions de floculation : Toutes ces réactions sont généralement positives dès le début de l'ictère, parfois un peu plus tard, et leur caractéristique est de ne se normaliser que très lentement.

Ces tests sont intéressants pour suivre l'évolution des hépatites, mais leur interprétation diffère suivant les auteurs.

- La réaction de Hanger à la céphaline cholestérol est la plus sensible et la plus précoce.

- La réaction de Mac Lagan au thymol, pour beaucoup d'auteurs, est la réaction la plus spécifique, exceptionnellement positive en dehors des atteintes hépatiques (Mikol, Boivin, Fauvert, Cachera).

Pour Silvermann, cette réaction n'est perturbée que dans l'hépatite à courte incubation (MS - 1), alors qu'elle est normale dans l'hépatite à longue incubation (MS - 2).

- Réaction au chlorure mercurique de Gros.

L'évolution des tests de floculation est diversement appréciée suivant les auteurs :

- les réactions de floculation ne se normalisent que tardivement et restent perturbées 2 à 3 mois après le début de la maladie (Alagille) ;

- la réaction de Mac Lagan est nettement augmentée pendant 3 à 4 semaines, alors que le taux de transaminase est devenu le plus souvent normal (Cheynet [80]) ;

- Boivin et Fauvert [48] situent leur retour à la normale au-delà du deuxième mois;

- Capps et Bennet [32] constatent que beaucoup d'enfants gardent des tests positifs pendant plus de six mois.

Dans nos observations, les tests de floculation sont presque toujours perturbés :
- la réaction de Mac Lagan est la première à se négativer au bout d'un mois d'évolution;

- la réaction de Hanger reste plus longtemps perturbée; dans plus de 50 % des cas, elle est positive après un mois d'évolution;

- enfin, nous avons noté assez souvent une dissociation dans les valeurs de ces réactions de floculation.

L'électrophorèse : Les modifications du protidogramme montrent classiquement une augmentation des alpha-2-globulines et une hypergammaglobulinémie.

- Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de variation significative des alpha 1 et des alpha-2-globulines. Par contre, nous avons noté une élévation franche et fréquente des bêta-globulines et des gamma-globulines.

- Lors de la phase aiguë, il ne nous a pas semblé y avoir de parallélisme entre les taux de gamma-globulines et le tableau clinique, biologique ou évolutif.

- Selon Cachin [31], l'hypergammaglobulinémie serait constante dans les formes chroniques. L'étude du taux des gamma-globulines peut être intéressante, non pas tant à la phase initiale de la maladie, que pour en suivre l'évolution; sa persistance revêt alors une signification pronostique certaine.

Evolution

Sur le caractère évolutif de l'hépatite virale, les avis divergent encore : maladie essentiellement bénigne pour les uns, pour les autres son évolution est lourdement grevée par la possibilité de cirrhose.

L'hépatite virale évolue habituellement chez l'enfant vers une guérison sans séquelle : c'est ce qui ressort de la majorité des observations (Sarrouy, D'Oelnitz, Bost, Schreier).

Dans notre série, l'hépatite virale bénigne représente 86 % des cas.

Cependant les évolutions compliquées se rencontrent avec une fréquence variable selon les auteurs :

— Les rechutes : Pellet [80] en a observé 11 cas pour 109 observations; 5 cas dans la série de D'Oelnitz [43]; 1 seul dans celle de Sarrouy [95]; 5 dans la statistique de Bost [42].

Nous avons observé 16 rechutes (2 cliniques, 14 uniquement biologiques). Mais dans tous les cas la guérison clinique et biologique est apparue en moins de 3 mois.

— Les hépatites prolongées : la prolongation de l'ictère au-delà de 5 semaines a été rencontrée 6 fois par Sarrouy, 3 fois dans la série de Bost. Cheynet l'a observée 7 fois.

24 de nos enfants ont eu une hépatite prolongée au-delà de 3 mois (avec une évolution inférieure à 1 an). Tous ont guéri avec ou sans traitement.

- L'hépatite cholestatique est rare chez l'enfant : 1 seul cas dans la série de Bost et de Cheynet. Sous l'influence des tubages répétés, une amélioration progressive a été obtenue.

3 enfants de notre série ont présenté cette forme et ont guéri en 4 ou 5 mois sans thérapeutique particulière.

- L'hépatite cytolytique et inflammatoire est plus fréquente chez l'enfant : 15 de nos enfants ont présenté ce type d'affection.

Ces hépatites prolongées, qu'elles soient de type cholestatique ou cytolytique et inflammatoire, nous semblent de bon pronostic.

— Les hépatites chroniques : ce sont ces formes que la littérature qualifie d'hépatite persistante (Hofstetter), ou sclérogène (Justin-Besançon), et surtout d'hépatite chronique (Cachin, Mincou, Schwarzmann) ; ces différentes appellations rendent bien compte de la difficulté à les définir et à les classer.

- L'hépatite chronique, persistante : les signes histologiques montrent la persistance de lésions mésenchymateuses et tout particulièrement du granulome portal, avec fibrose non mutilante. Cheynet en a observé 5 cas dont trois ont guéri après trois ans d'évolution.

Six de nos enfants ont présenté cette forme, avec chez trois d'entre eux l'existence de désordres immunologiques. Cinq enfants ont encore des réactions inflammatoires anormales, mais l'hépatite semble stabilisée et non active.

- L'hépatite chronique active: elle est rarement rencontrée en pédiatrie; on en relève 1 cas dans la statistique de Bost. Granjon [56], en 1970, relevait 63 cas dans la littérature.

Nous n'avons jamais observé, dans notre série de 200 cas, d'hépatite virale évoluant vers une hépatite chronique active.

L'on désigne sous ce vocable certaines formes d'hépatites caractérisées par la persistance du processus lésionnel : la progression des lésions anatomiques peut aboutir à une cirrhose.

Cliniquement, rien ne permet de les distinguer des formes prolongées.

Le diagnostic pourra être suspecté sur :
l'association de manifestations extra-hépatiques :
cutanées : érythème, rash, angiome stellaire,
arthralgie,
lupus rarement,
thyroïdite, rectocolite ulcéro-hémorragique;
les modifications du protidogramme, avec une élévation franche et constante des gamma-globulines;

la présence de désordres immunologiques : présence de cellules L.E., d'anticorps antinoyaux, antimitochondrie, antifoie, antimuscle lisse.

En fait, seules les lésions histologiques permettent d'affirmer les signes d'évolutivité.

On note des lésions de nécrose parenchymateuse persistante, ou leur réapparition au cours de véritables poussées évolutives.

Le stigmate le plus important est l'infiltration inflammatoire considérable et persistante de cellules mononucléées et plasmocytaires.

L'évolution vers la cirrhose paraît inéductable et l'enfant meurt le plus souvent dans le tableau de coma hépatique.
— La cirrhose post-hépatitique : depuis l'observation princeps de Wallgreen chez l'enfant en 1930, l'évolution cirrhogène est maintenant admise en pédiatrie.

La fréquence de la cirrhose dans les séquelles d'hépatite chez l'enfant est diversement appréciée suivant les auteurs :

Seiguerman : 1 cas/60.

Schreier : 5 cirrhoses mortelles/850 cas.

Sarrouy : 1/45 cas.

Murphy-Johns : 1/40.

De nombreuses statistiques n'en comportent pas :

Graig : 0/200.
Webb : 0/41.
Horstmann : 0/18.
Pellet : 0/109.
Bost : 0/92.
D'Oelnitz : 0/78.

Un seul de nos enfants a présenté une cirrhose, succédant à une hépatite virale. Mais nous manquons de recul pour plus de la moitié de nos observations pour réellement apprécier le risque cirrhogène.

— L'hépatite virale grave : si les formes malignes sont réputées rares chez l'enfant, elles ne sont pas toutefois exceptionnelles :

La statistique de Porter et coll. en rapporte 11 cas sur un total de 57 ictères de l'enfant.

Sarrouy en a observé 7 cas sur 45 enfants; Bost, à propos de 92 cas, a observé 6 ictères graves.

Aucun cas n'est retrouvé dans la statistique de D'Oelnitz portant sur 78 hépatites virales, de même dans les 97 cas répertoriés par Tescola et les 109 cas de Cheynet.
Dans notre série, 3 enfants ont présenté un ictère grave et malgré toutes les tentatives thérapeutiques, sont décédés.

— Pathogénie des formes évolutives :

De très nombreux facteurs ont été invoqués pour expliquer le mode chronique que prend l'hépatite dans certains cas :

- Le plus souvent on invoque une agression au cours de la phase aiguë de l'affection : intervention chirurgicale, infection intercurrente, malnutrition... Mais ces facteurs ne peuvent être formellement incriminés.

- Le type de virus paraît jouer un rôle important : le virus B serait à l'origine d'un pourcentage nettement plus élevé de formes chroniques (5 fois plus que le virus A pour Foder).

- Certains facteurs endocriniens paraissent également jouer un rôle puisque la jeune fille semble plus souvent atteinte.

Beaucoup d'arguments sont en faveur de la théorie immunitaire :

- l'hypergammaglobulinémie, témoin d'une hyperproduction d'auto-anticorps, peut invoquer une réponse hyperimmune à une infection virale persistante;

- les auto-anticorps (antinoyaux, antimitochondrie, antifoie, antimuscles lisses) ont fait l'objet de nombreuses études. Cependant l'existence même de ces anticorps ne permet pas d'affirmer qu'ils interviennent dans l'entretien de la maladie. On peut supposer qu'ils ne sont que le témoin de la nécrose hépatique, qui mettant en circulation des antigènes cellulaires, provoque l'apparition d'anticorps plus ou moins spécifiques (Trad);

- les essais thérapeutiques, utilisant la corticothérapie et les antimétabolites, n'ont, semble-t-il, pas confirmé cette hypothèse.

La thérapeutique

L'hépatite, en tant que virose, n'a pas reçu de traitement spécifique.

Les auteurs semblent s'accorder en ce qui concerne le traitement des formes graves, mais celui des formes bénignes reste encore très discuté.

Traitement des formes bénignes :

Le repos au lit jusqu'à disparition de l'ictère, puis suivi d'un demi-repos, reste pour la majorité des auteurs l'indication la plus impérative. Certains ont cependant contesté son efficacité.

Le régime a été l'objet de remaniements pendant ces dernières années et est maintenant un régime équilibré et assez large :

- outre la ration de glucides,

- il comporte des protides apportées surtout par des viandes grillées,
- et les lipides formellement proscrits autrefois sont donnés en quantité normale, tout en excluant les graisses cuites et les fritures.

L'arsenal thérapeutique dispose enfin de vitamines, extraits hépatiques, protecteurs hépatiques dont l'efficacité semble assez illusoire.

Quant à la corticothérapie, sa prescription systématique au cours des hépatites d'allure bénigne est de plus en plus controversée.

Si un certain nombre d'hépatologues français, parmi lesquels Cattan, Girard, Caroli, s'étaient faits les défenseurs de l'emploi des corticoïdes devant toute hépatite virale, de plus en plus les cliniciens français (Boivin, Fauvert, Planchu, Levrat, Reynaud, Vachon) et la quasi-totalité des auteurs anglo-saxons préconisent l'abstention thérapeutique hormonale.

Les arguments en faveur de la corticothérapie sont fondés sur :

- son action anti-inflammatoire,

- son action sur les processus immunitaires dans la pathogénie des formes chroniques,

- son action cholérétique,

- son action sur l'état général.

Contre cette conduite thérapeutique hormonale :

- l'effet de la corticothérapie ne serait pas toujours aussi spectaculaire sur la rétrocession de l'ictère et l'amélioration de l'état général (Levrat, Planchu, Gaubert).

C'est ce qui ressort également de notre étude;

- elle n'entraîne pas de modifications importantes des tests biologiques. Le tableau 10 confirme bien cette donnée, en montrant l'absence de différence sur l'évolution des tests biologiques avec les malades ne recevant pas de traitement hormonal;

- les complications de la corticothérapie demeurent;

- son action préventive sur les complications est encore très discutée :

De nombreux auteurs ont rapporté des cas de rechutes, d'ictères graves, d'évolutions chroniques chez des enfants soumis préalablement au traitement hormonal (Reynaud, Cachin, Bost, Pernod).

Trois de nos enfants ont présenté une rechute uniquement biologique, alors qu'ils étaient soumis à une corticothérapie correcte.

Traitement des formes compliquées :

— L'hépatite cholestatique :

Pour certains auteurs, le tubage duodénal semble écourter la maladie. Sarrouy [95] l'a pratiqué chez 6 enfants

présentant une forme cholestatique. Dans 4 cas l'effet a été bénéfique, 2 fois cependant il est resté sans effet.

Trois enfants de notre série ont présenté une forme cholestatique et ont guéri rapidement sans l'aide de tubage duodénal.

L'administration de cholérétiques intraveineux, de cholestéramine devant un prurit intense, a semblé avoir un effet bénéfique dans nos trois cas.

— Les formes compliquées :

La plupart des auteurs s'accordent pour admettre l'indication de la corticothérapie. Actuellement, le traitement hormonal est réservé uniquement aux formes prolongées ou chroniques d'allure très inflammatoire. On utilise alors de fortes doses (2 à 3 mg/kg) pendant 1 à 2 mois (Alagille).

Si pour la plupart de nos malades présentant une forme prolongée (11 cas sur 15), nous avons utilisé la corticothérapie, rien ne permet d'affirmer que ces enfants n'auraient pas évolué spontanément vers une guérison sans séquelles. Les 4 autres enfants qui n'ont reçu aucun traitement ne présentent actuellement aucun signe d'évolutivité.

— L'ictère grave :

Le traitement de l'ictère grave comporte :

- la corticothérapie : plus ou moins efficace,
- l'antibiothérapie,
- des traitements d'ordre métabolique: acide glutamique, arginine,
- l'oxygénothérapie hyperbare semble avoir peu d'effet.

Il doit surtout s'attacher :

1) à corriger les troubles électrolytiques;

2) à dépister une éventuelle C.I.V.D. (diminution des facteurs consommables, apparition des produits de dégradation du fibrinogène) et à mettre en œuvre une héparinothérapie précoce.

Il bénéficie actuellement de tentatives thérapeutiques intéressantes :

- exsanguino-transfusion,
- perfusion à travers un foie de porc isolé.

Malheureusement, le pronostic de cette forme reste le plus souvent sévère. Trois de nos enfants ont présenté le tableau

d'un ictère grave et malgré toutes les tentatives thérapeutiques, en particulier les exsanguino-transfusions répétées, sont décédés.

Le traitement prophylactique :

En dehors des mesures classiques d'hygiène, d'isolement (surtout à la phase pré-ictérique), de l'élimination des sujets porteurs de l'antigène australien, de l'utilisation de matériel jetable chez les hépatiques, se pose le problème de l'emploi et de l'efficacité des gamma-globulines.

Pour certains auteurs, l'injection de doses modérées (0,2 ml par kg) de gamma-globulines suffit à assurer l'immunité lorsqu'elle est faite sept jours avant l'apparition des premiers symptômes d'une hépatite épidémique. Son efficacité n'est pas admise par tous les auteurs.

Tout le monde semble d'accord sur l'inefficacité des gamma-globulines dans la prophylaxie de l'hépatite d'inoculation.

Soulier et Krugman ont utilisé avec succès des globulines spécifiques anti-Australia.

Enfin la découverte et l'utilisation d'un vaccin permettra de résoudre ce problème.

VI. COMMENTAIRES

A la suite de cette étude, nous pouvons faire quelques réflexions sur les points suivants :

1. Fréquence.

L'augmentation de la fréquence de l'hépatite virale chez l'enfant est indiscutable durant ces dernières années, faisant de cette affection une maladie d'actualité. Ainsi, l'hépatite virale va très prochainement bénéficier de la déclaration obligatoire.

2. Etiologie.

A la lumière des travaux récents, l'opposition entre hépatite épidémique et hépatite sérique apparaît de plus en plus artificielle. En effet, ces deux viroses peuvent être transmises, soit par voie orale, soit par voie sérique. Malgré la découverte de l'antigène australien, de nombreuses incertitudes persistent encore.

3. Clinique et évolution.

Il faut insister sur :

— la fréquence des formes cliniques atypiques et trompeuses posant souvent de difficiles problèmes diagnostiques;

— l'hépatomégalie même importante à la phase aiguë de la maladie ne nous semble pas de mauvais pronostic;

— les formes cholestatiques sont rares chez l'enfant et guérissent spontanément sans séquelles.

L'hépatite virale chez l'enfant se présente différemment que chez l'adulte, non pas tant sur le plan clinique que sur le plan évolutif, où elle semble beaucoup moins grave. Dans notre série, le pourcentage d'hépatites graves est important (3 cas en 5 ans, pour 200 hépatites hospitalisées). Ce chiffre est très nettement inférieur à ceux observés chez l'adulte.

Evolution.

L'hépatite de l'enfant est une maladie relativement bénigne et même dans ses formes évolutives son pronostic peut être considéré comme volontiers favorable.

Nos 200 cas se répartissent ainsi :

Hépatites bénignes		172
guérisons simples	153	
hépatites cholestatiques	3	

rechutes	16	
Evolutions compliquées		28
hépatites prolongées	24	
cholestatiques	3	
cytolytiques et inflammatoires	15	
chroniques	6	
cirrhoses post-hépatitiques	1	
hépatites virales graves	3	

La grande majorité des hépatites de l'enfant évolue spontanément vers la guérison en moins de trois mois.

Certaines formes ont une évolution prolongée, mais la surveillance clinique, biologique et éventuellement histologique de ces cas montre qu'elles guérissent sans séquelles, en moins de un an.

Nous n'avons pas observé dans notre série d'hépatite chronique active.

L'évolution cirrhogène est tout à fait exceptionnelle; nous en avons observé un cas. Mais son diagnostic souvent délicat rend son appréciation difficile dans les séquelles d'hépatite.

4. Biologie.

Parmi tous les tests biologiques, le dosage des transaminases sériques reste le plus fidèle témoin de l'hépatite virale et permet d'en suivre l'évolution.

L'importance des perturbations des tests hépatiques à la phase initiale de la maladie ne nous semble pas de mauvais pronostic. Seule compte leur réapparition ou leur persistance au cours de l'évolution de la maladie. C'est dire l'importance d'une surveillance stricte au cours de toute hépatite virale.

Nous n'avons jamais observé d'hyperbilirubinémie résiduelle ou la persistance isolée d'une hypertransaminasémie. Le temps de Quick et le dosage des éléments du complexe prothrombinique permettent de mieux suivre l'insuffisance hépato-cellulaire. Parmi les tests de floculation, le test de Mac Lagan est le premier à se négativer, alors que le test de Hanger reste perturbé plus longtemps.

5. Thérapeutique.

La grande bénignité de l'hépatite dans la majorité des cas rend inutile la corticothérapie, qui doit être réservée aux formes graves et aux formes prolongées très inflammatoires. Elle doit être dans ce cas intense et suffisamment prolongée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Alagille (D.). — Le complexe prothrombinique dans l'exploration fonctionnelle de la cellule hépatique. *Rev. Intern. Hépatologie,* 1954, *4,* 1.

[2] Alagille (D.). — Les ictères du grand enfant. Dans Debré-Lelong Pédiatrie. Edit. Flammarion, 1962.

[3] Alagille (D.). — Les cirrhoses infantiles. Dans Debré-Lelong Pédiatrie. Edit. Flammarion, 1962.

[4] Alagille (D.). — Les gros foies du nourrisson et de l'enfant. *Rev. Prat.,* 1962, *12,* 32, 3453.

[5] Albot (G.), Corteville (M.). — La réaction de floculation au Rouge Colloïdal : test de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose. *Sem. Hôp. Paris,* 1952, *28,* 1975.

[6] Albot (G.), Nezelof (Ch.). — La régénération hépatique. *Presse Méd.,* 1955, *86,* 1813.

[7] Albot (G.) et coll. — Les hépatites virales ictérigènes. *Sem. Hôp. Paris,* 1962, *9,* 2, 517.

[8] Auver (T.). — Les cirrhoses de l'enfant avec hypertension portale. *Rev. Intern. Hépatologie,* 1955, *5,* 8.

[9] Assises de Médecine. — Cirrhoses. Mai 1958.

[10] Bader (J.P.). — Ictères par hépatites virales A et B. *Encycl. Méd. Chir.,* 1957, 26405 A 10.

[11] Bajolet (S.). — A propos des hépatites anictériques. *Thèse,* Paris, 1964.

[12] Bardier (A.), Bouissou (H.), Ribet (A.). — Les cirrhoses de l'enfant. *Toulouse Méd.,* 1954, *55,* 465.

[13] Berthelot (J.). — Les formes prolongées de l'hépatite virale. *Rev. Méd.,* 1964, 987.

[14] Boivin (P.), Fauvert (R.). — L'exploration fonctionnelle du foie dans les hépatites aiguës. *Rev. Prat.,* 1963, *13,* 10 bis, 1193.

[15] Boivin (P.), Fauvert (R.). — Les hépatites infectieuses. Dans Maladies du foie et des voies biliaires. Edit. Flammarion, 1963, 196.

[16] Boivin (P.), Fauvert (R.). — Valeur de l'exploration fonctionnelle du foie pour le diagnostic des ictères chez l'adulte. *Rev. Prat.,* 1963, *13,* 10 bis, 1177.

[17] Boucher (S.). — Contribution à l'étude de l'hépatite infectieuse et épidémique chez l'enfant. *Thèse,* Lyon, 1954.

[18] Bourgeois (M.M.). — Les hépatites infectieuses et leur évolution cirrhogène. *Thèse,* Lyon, 1961.

[19] Bourgeois (N.), Stoppelman. — Œdema in acute hepatitis. Analyse in *Excerpta Med. Pediatrie,* 1964, 18.

[20] Brette (R.). — Le traitement des hépatites virales. *J. Méd. Lyon,* 20 mars 1962.

[21] Cachera (R.). — Traitement de l'hépatite épidémique. *Sem. Hôp. Paris,* 1955, *21,* 1211.

[22] Cachera (R.), Caroli, Bolgert. — Maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas. Edit. Flammarion, Paris, 1963, 247.

[23] Cachin (M.). — Les séquelles de l'hépatite infectieuse. *Rev. Prat.,* 1955, *5,* 20, 2071.

[24] Cachin (M.). — Indications de la corticothérapie en pathologie hépatique. *Rev. Prat.,* 1960, *10,* 29, 3181.

[25] Cachin (M.). — Le traitement des hépatites virales aiguës. *Con. Méd.,* 1963, *85,* 21, 3365.

[26] Cachin (M.). — Hépatites à virus. *Encycl. Méd. Chir.,* 1968, 8065 F 10.

[27] Cachin (M.), Pergola (F.). — Les rechutes au cours du traitement des hépatites virales par les corticoïdes. *La Clinique,* 56, 555, 35.

[28] Cachin (M.), Pergola (F.). — Les étapes du diagnostic dans les ictères prolongés. *Rev. Prat.,* 1960, *10,* 8, 851.

[29] Cachin (M.), Pergola (F.) et coll. — Les cirrhoses post-hépatitiques. Leur traitement par les dérivés cortisoniques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris,* 1957, *73,* 1010.

[30] Cachin (M.), Pergola (F.) et coll. — Difficultés et échecs de la corticothérapie au cours des hépatites virales. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1963, *114,* 8, 719.

[31] Cachin (M.), Pergola (F.) et coll. — L'hépatite chronique post-virale. *Sem. Hôp. Paris,* 1964, *55,* 8, 3008.

[32] Capps (R.B.), Bennett (A.M.) et coll. — Infections hepatitis in infants and small children. *Am. J. Dis. Child.*, 1955, *89*, 6, 701.

[33] Cathala (J.). — Comas hépatiques par hépatite virale chez de grands enfants. *Nourrisson*, Paris, 1960, *48*, 6, 201.

[34] Cazal (P.). — Histologie des hépatites virales. *Helv. Med. Acta*, 1961, *28*, 375.

[35] Chabrol. — L'ictère épidémique et ses séquelles. *Bull. An. Et. Foie Nutr.*, 1946, *2*, 21.

[36] Colloque sur les ictères. — Syndicat des Médecins du Rhône, 12e Jeudi de l'Hôtel de l'Europe, 24 mars 1966. Dans *Lyon Méd.*, 1966, *22*, 1473.

[37] Colombi (A.), Tholen (H.), Engelhart (G.) et coll. — Blutgerinngsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis. *Schwerz. Med. Wschr.*, 1967, *97*, 1716.

[38] Comité O.M.S. d'experts de l'hépatite. — O.M.S. Ser. rapport tech., 1964, n° 285.

[39] Crismer (R.). — Les ictères cirrhogènes. *Actual. Hépato-gastro-entér. de l'Hôtel-Dieu*, 1962, Edit. Massori, 102.

[40] Crismer (R.), Dreze (Ch.), Eteve (J.). — L'ictère cirrhogène réversible. *Acta gastro-ent. Belg.*, 1961, *24*, 222.

[41] Debray (Ch.), Paolaggi (J.A.) et Paolaggi (J.B.). — L'hépatite lupoïde existe. *Sem. Hôp. Paris*, 1965, *18*, 4, 1077.

[42] Dieterlen (M.), Bost (M.), Guignier (M.), Pont (J.) et Beaudoing (A.). — Ictères graves chez l'enfant. *Rev. Méd. Alpes Franç.*, 1972.

[43] D'Oelsnitz (M.), Lestrade (P.) et coll. — Réflexion sur l'hépatite épidémique chez l'enfant, à propos de 94 cas. *Arch. Franç. Pédiatr.*, 1968, *25*, 844.

[44] Dommergues (J.P.). — Examens complémentaires aux différents stades de l'hépatite virale chez l'enfant. *Gaz. Méd. de France*, 1970, *77*, 15, 3295.

[45] Donald (R.M.C.). — *J. of Pediatrics*, 1963, *63*, 916.

[46] Ene et coll. — Epidemic hepatitis sequelae in children. Analyse in *Excerpta Med. Pediatrics*, 1963, n° 3368.

[47] Evans (A.S.) et coll. — Adrenal hormone therapy in viral hepatitis. *Ann. Int. Med.*, 1953, *38*, 6, 1115.

[48] Fauvert (R.). — Modalités évolutives des hépatites virales. Analyse in *Conc. Med.*, octobre 1961, 5345.

[49] Fauvert (R.), Hartmann (L.). — L'exploration fonctionnelle du foie dans les ictères infectieux. *Rev. Prat.*, 1955, *5*, 2083.

[50] Ferron (A.) et Ferron (C.). — Les cirrhoses du foie chez l'enfant. *La Méd. Inf.*, 1961, *69*, 3, 7.

[51] Fiessenger (N.). — Les cirrhoses infantiles. Clinique et investigations. Masson, édit., Paris, 1946.

[52] Findlay (G.M.), Willcox (R.R.). — *Lancet*, 1945, *1*, 212.

[53] Garnier (Ch.). — Considérations sur plusieurs observations d'hépatites à virus anictériques. *Thèse*, Paris, 1959.

[54] Girard (M.). — Traitement curatif de l'hépatite épidémique. *Rev. Lyon Méd.*, 1954, 333.

[55] Graig (J.M.), Gellis (S.S.). — Cirrhosis of the liver in infants and small children. *Am. J. Dis. Child.*, 1955, *90*, 6, 299.

[56] Granjon (B.). — Les hépatites chroniques évolutives (à propos de 4 observations pédiatriques). *Thèse Méd.*, Marseille, 1970.

[57] Grossman (A.) et coll. — Chronic hepatitis with hypergammaglobulinemia in childhood. *Pediatrics*, 1962, *26*, 9, 933.

[58] Harris (M.J.) and Beveridges (J.). — Infectious hepatitis in children : Follow-up of 300 children. *Austr. Ped. J.*, 1967, *3*, 237.

[59] Hofstetter (J.R.). — L'hépatite persistante. *Helvet. Med. Acta*, 1963, *4*, 5, 545.

[60] Hofstetter (J.R.). — Premières manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite chronique et de la cirrhose post-hépatitique. *Helvet. Med. Acta*, 1961, *28*, 4, 604.

[61] Horstmann et coll. — Infectious hepatitis in childhood. *J. of Ped.*, 1947, 381.

[62] Job (J.C.). — La corticothérapie en pratique pédiatrique. *La Rev. de Péd.*, 1965, *1*, 59.

[63] Justin-Besançon (L.) et coll. — Hépatite cholestatique sclérogène. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, *36*, 12, 729.

[64] Justin-Besançon (L.) et coll. — L'hépatite lupoïde. *Sem. Hôp. Paris*, 1966, *57*, 8, 2810.

[65] Levrat (M.), Brette (R.), Thivolet (J.). — Gravité inhabituelle des hépatites virales dans la région lyonnaise. *Rev. Int. Hépatologie*, 1962, 12.

[66] Liang (P.C.) et Tung (C.). — The problem of post-necrotic cirrhosis. *Chinese Med. J.*, 1956, *74*, 324.

[67] Mac Kay (I.R.). — The problem of persisting destructive disease of the liver. *Gastroenterology*, 1961, *40*, 617.

[68] Mac Kay (I.R.) and Gajdusek (D.C.). — An autoimmunoreaction against human tissue antigens in certain acute and chronic disease. *Arch. Int. Méd.*, 1958, *101*, 30.

[69] Mallet-Guy (P.), Feroldi (J.), Eicholz (L.). — Exemples de quelques indications de la neurectomie péri-artère hépatique dans les formes prolongées de l'hépatite virale. *Arch. Mal. App. Digest.*, 1959, *48*, 213.

[70] Migeon (A.). — Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques. *Thèse*, Lyon, 1954.

[71] Mikol (Ch.). — Réactions de floculations dans les affections hépatiques. *Rev. Prat.*, 1961, *11*, 14, 1454.

[72] Mincou (I.). — L'hépatite chronique. *Rev. Int. Hépatologie*, 1962, *12*, 4, 513.

[73] Monnet (P.) et Saint-Pierre (A.). — Les cirrhoses du nourrisson et de l'enfant. *Pédiatrie*, 1959, *14*, 227.

[74] Murphy (E.S.) and Johns (R.B.). — Infectious hepatitis in childhood with a special consideration of « progressive hepatitis ». *J. of Pediatrics*, 1953, *43*, 6, 707.

[75] Neefe (J.R.), Stokes (J. jr.). — *Am. J. M. Sc.*, 1945, *210*, 29.

[76] Neezger (M.D.) and Chalmers (T.C.). — The treatment of acute hepatitis. Ten years follow-up study of the affets of diet and rest. *Am. J. Med.*, 1963, *35*, 299.

[77] Neuman (N.), Caruntu (V.). — Hépatite chronique active avec phénomène L.E. *Rev. Int. Hépatologie*, 1958, *8*, 177.

[78] Paraf (A.) et Masselot (J.). — A propos de la corticothérapie dans les hépatites ictérigènes. *Cahiers R.M.F.*, janv. 1964, 29.

[79] Pasquiou (G.). — Les rechutes au cours du traitement des hépatites virales par les corticoïdes. *Thèse*, Paris, 1960.

[80] Pellet (H.), Cheynet (G.), Moreau (P.) et François (R.). — Evolution de l'hépatite de l'enfant. Statistique de 108 cas. *Pédiatrie*, 1967, *22*, 897.

[81] Pergola (F.). — Traitement des formes chroniques des hépatites virales. *Conc. Méd.*, 1963, *85*, 3515.

[82] Perrin (D.) et coll. — Les cirrhoses infantiles. *J. de Méd. Nantes*, 1966, *6*, 1, 23.

[83] Petitot (R.). — Remarques cliniques et épidémiologiques à propos de 29 cas d'hépatites virales. *Thèse*, Paris, 1961.

[84] Plauchu (M.). — De l'intérêt de la réaction de floculation au Rouge Colloïdal dans le diagnostic de l'hépatite mésenchymateuse et de la cirrhose. *Rev. Lyon Méd.*, 1954, *3*, 1, 9.

[85] Portillo (J.M.) et coll. — Traitement de l'hépatite infectieuse de l'enfant par les corticoïdes. *Arch. Pediatr. Uruguay*, 1962, *33*, 10, 666.

[86] Prince (A.M.), Hargrove (R.I.), Szmuness (W.), Cherubin (C.), Fontana (V.J.), Jeffries (G.M.). — Immunologie distinctions between infectious and serum hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 1970, *282*, 977.

[87] Prime (A.). — Contribution à l'étude des cirrhoses consécutives aux hépatites virales. *Thèse*, Marseille, 1960.

[88] Reynaud et coll. — Etude comparative de l'évolution des hépatites ictérigènes avec ou sans corticothérapie. *Presse Méd.*, 1964, *47*, 2759.

[89] Ritis (F. de) et coll. — Biochemical labotary tests in viral hepatitis and other diseases. *Bull. de l'O.M.S.*, 1965, *32*, 1, 59.

[90] Rodney (R.). — The diagnostic value of serum enzyme. *The J. of Pediatrics*, 1966, *1*, 121.

[91] Rouques (L.). — Pronostic lointain des hépatites aiguës bénignes. *Presse Méd.*, 1962, *70*, 7, 342.

[92] Roux-Petite (D.). — Etude de l'ammoniémie chez l'enfant dans les hépatites virales par la méthode de dialyse. *Thèse*, Paris, 1962.

[93] Ruggieri (B.A.) et coll. — Juvenil cirrhosis. A clinicopathologic study of 27 cases. *Am. J. Dis. Child.*, 1957, *94*, 64.

[94] Sacrez (R.), Klein (F.), Juif (J.G.), Berland (H.), Batzenschlager (A.). — L'hépatite chronique active de l'enfant. *Pédiatrie*, 1970, *25*, 757.

[95] Sarrouy (C.), Clausse (J.). — Hépatite virale chez l'enfant. *Alg. Méd.*, 1959, 557.

[96] Schreier (K.). — Hepatis epidemica in Kindesalter Erfahrungen bei 851 Fallen. *Dtsche Med. Wschr.*, 1963, *88*, 20, 1047.

[97] Schwarzmann (V.). — L'hépatite chronique. *Rev. franç. Clin. Biol.*, 1965, *10*, 28.

[98] Seignermann. — Viral hepatitis in childhood. Analyse in *Pediatrics*, nov. 1965, *19*, 4343.

[99] Seringue (Ph.) et coll. — Les manifestations neurologiques dans l'hépatite infectieuse. *Sem. Hôp. Ann. Péd.*, nov. 1961, *37*, 64, 512.

[100] Sherlock (S.). — The post hepatitis syndrome. *Lancet*, 1946, *251*, 482.

[101] Siegenthaler (W.), Zuber (G.). — Le traitement de l'hépatite épidémique par la prednisolone. *Schwerz. Med. Wsch.*, 1955, *85*, 1051.

[102] Silvermann (A.), Roy (C.), Cozzeto (F.). — Acute viral hepatitis. *Péd. Clin. Gastroentérologie*, 1971, *21*, 327-341.

[103] Smetana. — Infantile cirrhosis. An analytic review of the litterature and a report of 50 cases. *Pediatrics*, 1961, *28*, 107.

[104] Symposium on viral hepatitis. — Dans *Am. J. of Med.*, May 1962, *32*, 5, 657.

[105] Taylor (A.R.) et coll. *Am. J. Med.*, 1962, *32*, 679.

[106] Thomas (M.) et Hecht (Y.). — L'hépatite chronique. Problèmes actuels. *Nouvelle Presse Méd.*, 1972, *1*, 573.

[107] Turpin, Darnis et Lafourcade. — Evolution curable sous corticothérapie de l'hépatite virale cirrhogène. *Ann. de Péd.*, 1957, *68*, 11, 684.

[108] Vachon (A.). — Indications du traitement cortisonique dans les hépatites. *Rev. Lyon Méd.*, 1956, 291.

[109] Vachon (A.) et coll. — Traitement des ictères infectieux prolongés par la cortisone. *Rev. Lyon. Méd.*, 1955, *4*, 283.

[110] Vachon (A.), Badon, Detry. — Les cirrhoses post-ictériques. *Rev. Lyon. Méd.*, mars 1954.

[111] Weill (J.P.) et Sacrez (A.). — Les séquelles des hépatites bénignes. *Rev. Int. Hépatologie*, 1961, *11*, 4, 369.

[112] Wyllie (W.G.). — Sequelae of infective hepatitis in children. *Lancet*, 1949, *11*, 553.